

Erstellung eines evidenzbasierten Bewertungs- und Informationssystems für OTC-Arzneimittel

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Pharmazie
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Julia Achenbach

aus Frankenberg/Eder

Marburg/Lahn 2018

Erstgutachter: Prof. Dr. Carsten Culmsee

Zweitgutachter: Prof. Dr. Jens Kockskämper

Eingereicht am 02.05.2018

Tag der mündlichen Prüfung am 13.06.2018

Hochschulkennziffer: 1180

Meiner Familie

*In memoriam Rüdiger Achenbach (*1958 †2017)*

ERKLÄRUNG

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

„Erstellung eines evidenzbasierten Bewertungs- und Informationssystems für OTC-Arzneimittel“

selbständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe. Alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate sind als solche gekennzeichnet.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, den 02.05.2018

Julia Achenbach

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	XI
Formelverzeichnis	XIII
Abkürzungsverzeichnis	XIV
1 Einleitung	1
1.1 Selbstmedikation und OTC-Arzneimittel.....	1
1.2 Indikation Migräne	6
1.3 Evidenzbasierte Medizin	17
1.3.1 Grundlagen der evidenzbasierten Medizin	17
1.3.2 Evidenzbasierte Pharmazie und evidenzbasierte Selbstmedikation.....	21
1.4 Bestehende Systeme zur Bewertung von OTC-Arzneimitteln.....	25
1.5 Ziele der Arbeit	29
2 Material und Methoden	32
2.1 Methoden der Entscheidungstheorie	32
2.1.1 Der Analytische Hierarchieprozess.....	32
2.1.2 Patientenpräferenzen und <i>Shared Decision Making</i>	42
2.2 Methoden der evidenzbasierten Medizin	43
2.2.1 Formulieren und Analysieren der Fragestellung nach dem PICO-Schema.....	43
2.2.2 Definition der Ein- und Ausschlusskriterien.....	44
2.2.3 Systematische Literaturrecherche	45
2.2.4 Auswahl der Studien	46
2.2.5 Datenextraktion.....	47
2.2.6 Datenanalyse	48
2.2.7 Das GRADE-System.....	51
2.3 Methoden der Informationstechnik	57

3 Ergebnisse.....	59
3.1 Strukturierung des Bewertungssystems und Berücksichtigung der Experten- und Patientensicht.....	59
3.1.1 Erstellung der Hierarchie	59
3.1.2 Auswahl der (Sub-)Kriterien (qualitative Bestimmung).....	60
3.1.3 Gewichtung der (Sub-)Kriterien (quantitative Bestimmung)	63
3.1.4 Ermittlung der lokalen und globalen Prioritäten der Alternativen.....	66
3.2 Systematische Auswertung der Studiendaten und Erstellung eines transparenten Informationssystems.....	68
3.2.1 PICO-Kriterien.....	70
3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	70
3.2.3 Recherchestrategien	72
3.2.4 Studiaauswahl und Datenextraktion.....	78
3.2.5 Datenanalyse	79
3.2.6 Qualitätsbewertung der Evidenz	86
3.2.7 Erstellung der <i>Summary-of-Findings</i> -Tabellen mit Ergebnisspalte.....	98
3.3 Das Bewertungs- und Informationssystem für die Indikation Migräne	101
3.3.1 Das Informationssystem: <i>Summary-of-Findings</i> -Tabellen	101
3.3.2 Das Bewertungssystem: Gesamtübersicht der Indikation Migräne	116
3.3.3 Berücksichtigung individueller Patientenpräferenzen	119
3.4 Umsetzung des Systems als IT-Anwendung.....	121
4 Diskussion	123
4.1 Das Bewertungs- und Informationssystem.....	124
4.1.1 Erstellung des Bewertungssystems unter Anwendung des AHP	124
4.1.2 Systematisches evidenzbasiertes Vorgehen zur Auswertung der Studiendaten.....	128
4.1.3 Erstellung des Informationssystems unter Anwendung von GRADE	131
4.1.4 Operationalisierung und Visualisierung.....	135
4.1.5 Gesamtbetrachtung im Kontext der Beratung in der Selbstmedikation... ..	137
4.2 Ergebnisse für die Indikation Migräne	138
4.2.1 Die Indikation Migräne	138
4.2.2 Ergebnisse nach Wirksamkeits- und Verträglichkeitskriterien.....	138
4.2.3 Gesamtergebnisse der OTC-Wirkstoffe.....	142

4.3 Praxisbezug durch IT-Anwendung.....	144
5 Fazit und Ausblick.....	146
6 Zusammenfassung	149
7 Literaturverzeichnis	154
8 Anhang	170
8.1 Definitionen der relevanten Endpunkte.....	170
8.2 Forest Plots	171
8.3 Evidenzprofile	182
Danksagung	194
Lebenslauf	196

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Arzneimittel- und OTC-Markt der Apotheken in Deutschland im Jahr 2016 (modifiziert nach [5]).....	3
Abbildung 2. Modell zur Entstehung des Migränekopfschmerzes (modifiziert nach [48])	11
Abbildung 3. Evidenzlevels nach Studientyp für Therapiestudien und ihre Fehleranfälligkeit (modifiziert nach [78, 79]).....	20
Abbildung 4. Anzahl der RCTs in Medline 1965–2013 (modifiziert nach [79]).....	22
Abbildung 5. Wissenstransfer von der Forschung in die Praxis (modifiziert nach [72])....	23
Abbildung 6. AHP-Hierarchie „Hauskauf“ (modifiziert nach [127])	34
Abbildung 7. Paarvergleiche (modifiziert nach [127]).....	35
Abbildung 8. Flussdiagramm zur Auswahl der Studien.....	47
Abbildung 9. Schematische Darstellung der GRADE-Prozesse (entnommen aus [152])...	52
Abbildung 10. Kriterien zur Bewertung der Qualität der Evidenz (entnommen aus [152])	53
Abbildung 11. IT-spezifische Methoden (Quelle: Patrick Becker, PAD Software Gießen)	58
Abbildung 12. AHP-Hierarchie „Migränetherapie“	60
Abbildung 13. Gewichtung der (Sub-)Kriterien.....	64
Abbildung 14. Forest Plot: Schmerzfreiheit nach 2 h für ASS 900 mg oder 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [186])	80
Abbildung 15. Forest Plot: UAW (innerhalb von 24 h) für ASS 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [186]).....	80
Abbildung 16. Forest Plot: Schmerzfreiheit nach 2 h für Ibuprofen 400 mg versus Placebo (modifiziert nach [196]).....	81
Abbildung 17. Forest Plot: UAW (innerhalb von 24 h) für Ibuprofen 400 mg versus Placebo (modifiziert nach [196])	82
Abbildung 18. Forest Plot: Schmerzfreiheit nach 2 h für Paracetamol 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [198])	83
Abbildung 19. Forest Plot: UAW (innerhalb von 24 h) für Paracetamol 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [198])	83
Abbildung 20. Forest Plot: Schmerzfreiheit nach 2 h für Naratriptan 2,5 mg versus Placebo	84
Abbildung 21. Forest Plot: UAW (innerhalb von 24 h) für Naratriptan 2,5 mg versus Placebo	85
Abbildung 22. Forest Plot: Schmerzfreiheit nach 2 h für Almotriptan 12,5 mg versus Placebo	86
Abbildung 23. Forest Plot: UAW (innerhalb von 24 h) für Almotriptan 12,5 mg versus Placebo	86
Abbildung 24. <i>Risk of Bias Summary</i> der Studien für Acetylsalicylsäure	87
Abbildung 25. Funnel Plot: Schmerzfreiheit nach 2 h für ASS 900 mg oder 1000 mg versus Placebo	88
Abbildung 26. <i>Risk of Bias Summary</i> der Studien für Ibuprofen	89

Abbildung 27. Funnel Plot: Schmerzfreiheit nach 2 h für Ibuprofen 400 mg versus Placebo	90
Abbildung 28. <i>Risk of Bias Summary</i> der Studien für Paracetamol	91
Abbildung 29. <i>Risk of Bias Summary</i> der Studie für Phenazon	92
Abbildung 30. <i>Risk of Bias Summary</i> der Studien für Naratriptan.....	94
Abbildung 31. <i>Risk of Bias Summary</i> der Studien für Almotriptan	96
Abbildung 32. Funnel Plot: Schmerzfreiheit nach 2 h für Almotriptan 12,5 mg versus Placebo	97
Abbildung 33. Gesamtübersicht der Indikation Migräne	117
Abbildung 34. Patientenpräferenzen: Patientenbeispiel A	120
Abbildung 35. Patientenpräferenzen: Patientenbeispiel B	120
Abbildung 36. Screenshot der Webanwendung	122
Abbildung 37. Forest Plot: Schmerzreduktion nach 1 h für ASS 900 mg oder 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [186])	171
Abbildung 38. Forest Plot: 24-h anhaltende Schmerzreduktion für ASS 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [186])	172
Abbildung 39. Forest Plot: Linderung der Übelkeit nach 2 h für ASS 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [186])	172
Abbildung 40. Forest Plot: Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h für ASS 900 mg oder 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [186]).....	172
Abbildung 41. Forest Plot: Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h für ASS 900 mg oder 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [186]).....	173
Abbildung 42. Forest Plot: Schmerzreduktion nach 1 h für Ibuprofen 400 mg versus Placebo (modifiziert nach [196])	173
Abbildung 43. Forest Plot: 24-h anhaltende Schmerzreduktion für Ibuprofen 400 mg versus Placebo (modifiziert nach [196])	174
Abbildung 44. Forest Plot: Linderung der Übelkeit nach 2 h für Ibuprofen 400 mg versus Placebo (modifiziert nach [196])	174
Abbildung 45. Forest Plot: Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h für Ibuprofen 400 mg versus Placebo (modifiziert nach [196]).....	174
Abbildung 46. Forest Plot: Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h für Ibuprofen 400 mg versus Placebo (modifiziert nach [196]).....	175
Abbildung 47. Forest Plot: Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h für Ibuprofen 400 mg versus Placebo (modifiziert nach [196])	175
Abbildung 48. Forest Plot: Schmerzreduktion nach 1 h für Paracetamol 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [198])	175
Abbildung 49. Forest Plot: Linderung der Übelkeit nach 2 h für Paracetamol 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [198])	176
Abbildung 50. Forest Plot: Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h für Paracetamol 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [198]).....	176
Abbildung 51. Forest Plot: Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h für Paracetamol 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [198]).....	176
Abbildung 52. Forest Plot: Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h für Paracetamol 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [198])	177

Abbildung 53. Forest Plot: Schmerzreduktion nach 1 h für Naratriptan 2,5 mg versus Placebo	178
Abbildung 54. Forest Plot: 24-h anhaltende Schmerzreduktion für Naratriptan 2,5 mg versus Placebo	178
Abbildung 55. Forest Plot: Linderung der Übelkeit nach 2 h für Naratriptan 2,5 mg versus Placebo	178
Abbildung 56. Forest Plot: Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h für Naratriptan 2,5 mg versus Placebo	179
Abbildung 57. Forest Plot: Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h für Naratriptan 2,5 mg versus Placebo	179
Abbildung 58. Forest Plot: Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h für Naratriptan 2,5 mg versus Placebo	179
Abbildung 59. Forest Plot: Schmerzreduktion nach 1 h für Almotriptan 12,5 mg versus Placebo	180
Abbildung 60. Forest Plot: Linderung der Übelkeit nach 2 h für Almotriptan 12,5 mg versus Placebo	180
Abbildung 61. Forest Plot: Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h für Almotriptan 12,5 mg versus Placebo	181
Abbildung 62. Forest Plot: Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h für Almotriptan 12,5 mg versus Placebo	181

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Differentialdiagnose Migräne und Spannungskopfschmerz (modifiziert nach [21, 42]).....	9
Tabelle 2. Top 5 OTC-Wirkstoffe in der Indikation Migräne.....	14
Tabelle 3. Beurteilungsskala für Paarvergleiche (modifiziert nach [119, 126, 127])	35
Tabelle 4. Evaluationsmatrix „Hauskauf“ (modifiziert nach [127])	36
Tabelle 5. Zufallsindex (RI) (modifiziert nach [130]).....	39
Tabelle 6. Lokale und globale Prioritäten der Alternativen (modifiziert nach [127]).....	42
Tabelle 7. Vierfeldertafel.....	49
Tabelle 8. Auswahl der Kriterien bzw. Endpunkte	61
Tabelle 9. Evaluationsmatrix der Kriterien Wirksamkeit und Verträglichkeit	65
Tabelle 10. Evaluationsmatrix der Subkriterien (Wirksamkeit).....	65
Tabelle 11. Gegenüberstellung und Verknüpfung des Bewertungs- und Informationssystems	68
Tabelle 12. PICO-Kriterien	70
Tabelle 13. Ein- und Ausschlusskriterien.....	71
Tabelle 14. Suchstrategie für Acetylsalicylsäure	72
Tabelle 15. Suchstrategie für Ibuprofen	73
Tabelle 16. Suchstrategie für Paracetamol	74
Tabelle 17. Suchstrategie für Phenazon	75
Tabelle 18. Suchstrategie für Naratriptan.....	76
Tabelle 19. Suchstrategie für Almotriptan	77
Tabelle 20. Eingeschlossene Studien.....	78
Tabelle 21. GRADE Working Group Evidenzgrade (modifiziert nach [155])	100
Tabelle 22. Visualisierung mittels Ampeldarstellung	101
Tabelle 23. <i>Summary-of-Findings</i> : Acetylsalicylsäure 900 mg oder 1000 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz	103
Tabelle 24. <i>Summary-of-Findings</i> : Ibuprofen 400 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz	105
Tabelle 25. <i>Summary-of-Findings</i> : Paracetamol 1000 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz	107
Tabelle 26. <i>Summary-of-Findings</i> : Phenazon 1000 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz	109
Tabelle 27. <i>Summary-of-Findings</i> : Naratriptan 2,5 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz	112
Tabelle 28. <i>Summary-of-Findings</i> : Almotriptan 12,5 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz	114
Tabelle 29. Evidenzprofil: Acetylsalicylsäure 900 mg oder 1000 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz	182

Tabelle 30. Evidenzprofil: Ibuprofen 400 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz.....	184
Tabelle 31. Evidenzprofil: Paracetamol 1000 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz	186
Tabelle 32. Evidenzprofil: Phenazon 1000 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz	188
Tabelle 33. Evidenzprofil: Naratriptan 2,5 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz	190
Tabelle 34. Evidenzprofil: Almotriptan 12,5 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz	192

Formelverzeichnis

Formel 1. Evaluationsmatrix A mit n Elementen	36
Formel 2. Eigenwertproblem der Matrix A	37
Formel 3. Berechnung der Eigenwerte und Eigenvektoren.....	37
Formel 4. Charakteristisches Polynom.....	37
Formel 5. Normalisierung des Eigenvektors	37
Formel 6. Berechnung der Prioritäten der (Sub-)Kriterien bei mehreren Ebenen.....	38
Formel 7. Konsistenzindex (CI)	38
Formel 8. Konsistenzratio (CR)	38
Formel 9. Prioritäten im <i>distributive mode</i> (p_i^{dis}) und <i>ideal mode</i> (p_i^{id}).....	41
Formel 10. Berechnung der globalen Prioritäten der Alternativen	41
Formel 11. Berechnung des Relativen Risikos (RR).....	49
Formel 12. Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls für den Logarithmus des Relativen Risikos.....	50
Formel 13. Heterogenitätsmaß I^2 nach Higgins und Thompson	55
Formel 14. Berechnung des Prozentwerts w für Wirksamkeitsendpunkte.....	99
Formel 15. Berechnung des Prozentwerts v für Verträglichkeitsendpunkte (UAW).....	99

Abkürzungsverzeichnis

24-h MSQoL	<i>24-hour migraine-specific quality of life</i>
AHP	<i>Analytic Hierarchy Process</i> (Analytischer Hierarchieprozess)
AMG	Arzneimittelgesetz
AMK	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
AMVV	Arzneimittelverschreibungsverordnung
ANP	<i>Analytic Network Process</i> (Analytischer Netzwerkprozess)
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung
ASS	Acetylsalicylsäure
BAH	Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V.
BAK	Bundesapothekerkammer
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CGRP	<i>Calcitonin gene-related peptide</i>
CI	<i>Consistency index</i> (Konsistenzindex)
CR	<i>Consistency ratio</i> (Konsistenzratio)
CSS	<i>Cascading Style Sheets</i>
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
df	<i>degrees of freedom</i> (Freiheitsgrade)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMKG	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft
EbM	Evidenzbasierte Medizin
eGK	Elektronische Gesundheitskarte
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMG	GKV-Modernisierungsgesetz
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR1	<i>Headache relief at 1 hour</i>
HR2	<i>Headache relief at 2 hours</i>
HTML	<i>Hypertext Markup Language</i>
HWZ	Halbwertszeit
IHS	International Headache Society
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IT	Informationstechnik
KI	Konfidenzintervall (<i>CI: Confidence interval</i>)
ln	Natürlicher Logarithmus (<i>lat. logarithmus naturalis</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
M-H	Mantel-Haenszel

NNT	<i>Number needed to treat</i>
NO	Stickstoffmonoxid
NSAIDs	Nichtsteroidale Antiphlogistika (<i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>)
NWA	Nutzwertanalyse
OR	Odds Ratio
OTC	<i>Over The Counter</i> (nicht verschreibungspflichtig)
PASS	<i>Post-Authorisation Safety Study</i>
PDF	<i>Portable Document Format</i>
PE	Packungseinheiten
PF2	<i>Pain-free at 2 hours</i>
PHP	rekursives Akronym für <i>PHP: Hypertext Preprocessor</i>
PI	<i>Pain intensity</i>
PICO	Akronym für <i>Population, Intervention, Comparison</i> und <i>Outcome</i>
PRO	<i>Patient reported outcome</i>
PZ	Pharmazeutische Zeitung
RCT	<i>Randomized controlled trial</i> (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RevMan	<i>Review Manager</i>
RI	<i>Random index</i> (Zufallsindex)
RoB	<i>Risk of Bias</i>
RR	Relatives Risiko
Rx	Verschreibungspflichtig
SDM	<i>Shared decision making</i> (partizipative Entscheidungsfindung)
SGB V	Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung
SHR24	<i>Sustained headache relief over 24 hours</i>
SoF	<i>Summary of Findings</i>
SP	Substanz P
SQL	<i>Structured Query Language</i>
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VAS	Visuelle Analogskala
VIP	Vasoaktives Intestinales Polypeptid
VRS	Verbale Rating-Skala
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Selbstmedikation und OTC-Arzneimittel

Die Selbstmedikation mit Arzneimitteln, insbesondere im Zusammenhang mit der fachkompetenten Beratung durch den Apotheker¹, hat in Deutschland eine zentrale und stetig wachsende gesundheitspolitische, ökonomische und patientenindividuelle Bedeutung. Um sich die im Folgenden verwendeten Begriffe zu verdeutlichen, ist zunächst ein Blick auf die Definitionen des Arzneimittelgesetzes (AMG) hilfreich.

Der Hauptzweck des deutschen Arzneimittelgesetzes ist die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln (§ 1 AMG). Dabei gelten die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes für Produkte, die der dortigen Definition des Arzneimittelbegriffs entsprechen (§ 2 AMG), wodurch Arzneimittel von anderen zum Teil sehr ähnlichen Produkten, wie Medizinprodukte, Lebensmittel oder Kosmetika, abgegrenzt werden [1]. Der Gesetzgeber sieht entsprechend des § 43 des Arzneimittelgesetzes grundsätzlich eine Apothekenpflicht für Arzneimittel in Deutschland vor, womit der Beratung durch den Apotheker eine zentrale Bedeutung, insbesondere im Hinblick auf die Arzneimitteltherapiesicherheit, zukommt. Hiervon gibt es jedoch auch Ausnahmen, die in § 44 des Arzneimittelgesetzes und in der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel geregelt werden. In dieser Verordnung wird nochmals genau definiert, welche Arzneimittel für den Verkehr außerhalb der Apotheken freigegeben sind und welche Arzneimittel der Apothekenpflicht bedürfen [1, 2]. Des Weiteren enthält das Arzneimittelgesetz Regelungen dazu, wann Arzneimittel verschreibungspflichtig sind und somit nur bei Vorliegen einer ärztlichen Verschreibung an Verbraucher abgegeben werden dürfen (§ 48 AMG). Hierbei handelt es sich um Arzneimittel mit besonderen Anwendungsrisiken, die in der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) konkret aufgelistet werden [1, 3]. Durch Änderungen der AMVV können Arzneimittel aus der Verschreibungspflicht entlassen werden und stehen damit für die Anwendung im Rahmen der Selbstmedikation zur Verfügung. Hier nimmt der Apotheker eine wichtige Rolle zur Vermeidung von Arzneimittelrisiken ein.

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die Verwendung der weiblichen Form (z. B. Apothekerin, Patientin) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beide Geschlechter.

Die Begriffe *Selbstmedikation* und *Over-The-Counter (OTC)-Arzneimittel* sind hingegen nicht allgemeingültig und einheitlich definiert. Bisher existieren keine Legaldefinitionen, stattdessen sind die begrifflichen Inhalte eher gesundheitspolitisch geprägt und werden international unterschiedlich verwendet [4].

Im engeren Sinn versteht man unter OTC-Arzneimitteln apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Denn der Begriff *OTC* steht für die englische Bezeichnung *over the counter*, die ins Deutsche mit ‚über den Handverkaufstisch‘ übersetzt werden kann. Dies bedeutet, dass OTC-Arzneimittel nur durch pharmazeutisches Personal an den Patienten abgegeben werden dürfen. Wohingegen freiverkäufliche Arzneimittel auch ‚vor dem Handverkaufstisch‘ in der sogenannten Freiwahl oder außerhalb von Apotheken feilgeboten werden können. Heute wird der Begriff jedoch auch weiter gefasst, sodass man unter OTC-Arzneimitteln auch freiverkäufliche Arzneimittel und zum Teil sogar weitere Gesundheitsprodukte versteht (OTC-Produkte), die keine Arzneimittel im Sinne des AMG sind. Hierzu zählen z. B. Nahrungsergänzungsmittel und ergänzende bilanzierte Diäten (Diätetika), bei denen es sich um Lebensmittel handelt, sowie Medizinprodukte [4, 5].

Der Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH) definiert den Begriff Selbstmedikation als „die eigenverantwortliche Form einer Selbstbehandlung mit rezeptfreien Arzneimitteln und bestimmten anderen Gesundheitsprodukten [...] mit dem Ziel, das gesundheitliche Wohlbefinden wiederherzustellen oder zu erhalten“ [5]. Weiter heißt es in der Definition des BAH: „Selbstmedikation ist mehr ein Verhalten als eine objektivierbare Produkteigenschaft. Selbstmedikation kann durch Unterstützung eines Apothekers oder Arztes optimiert werden. Nicht selten kann sie eine Alternative für einen Arztbesuch bei bestimmten Krankheiten sein oder eine heilberufliche Therapie ergänzen. Selbstmedikation ist der Ausdruck einer aktiven Beteiligung des Menschen an seinem individuellen Heilungs- und Gesunderhaltungsprozess.“ [5] Diese Definition verdeutlicht die aktive Rolle des Patienten bei der Therapie und Prävention leichter Gesundheitsstörungen. Dennoch verlangt die Anwendung von Arzneimitteln ohne ärztliche Aufsicht eine besondere Sorgfalt, sodass der Apotheker hier eine wichtige Beratungs- und Kontrollfunktion ausübt [6].

Die Bedeutung der Selbstmedikation lässt sich anschaulich anhand der aktuellen Absatz- und Umsatzdaten für den deutschen Apothekenmarkt belegen. Im Jahr 2016 wurden entsprechend der Daten des BAH² jeweils 741 Millionen Packungseinheiten (Mio. PE) rezeptfreier

² Die angegebenen Daten beziehen sich auf den deutschen Apothekenmarkt inklusive Apothekenversandhandel im Jahr 2016.

und rezeptpflichtiger Arzneimittel in Deutschland verkauft. Damit ist ungefähr jedes zweite in der Apotheke abgegebene Arzneimittel ein nicht verschreibungspflichtiges Arzneimittel (Abbildung 1). Der Umsatzanteil der rezeptfreien Arzneimittel fällt im Vergleich zum Anteil rezeptpflichtiger Arzneimittel geringer aus, beträgt aber dennoch 6,6 Milliarden Euro. Betrachtet man den Anteil der rezeptfreien Arzneimittel detaillierter, lässt sich feststellen, dass der größte Anteil mit 693 Mio. PE auf apothekenpflichtige Arzneimittel entfällt, während lediglich 48 Mio. PE freiverkäuflicher Arzneimittel abgegeben wurden. Zusätzlich zum Arzneimittelmarkt wurden 165 Mio. PE Gesundheitsmittel in Apotheken verkauft. Solche Produkte, zu denen Medizinprodukte und Nahrungsergänzungsmittel zählen, werden definitionsgemäß nicht unter Arzneimitteln erfasst, zählen aber zum OTC-Markt, da sie von Verbrauchern als OTC-Produkte wahrgenommen werden. In bestimmten Fällen können rezeptfreie Arzneimittel und Gesundheitsprodukte ärztlich verordnet werden. Da man unter Selbstmedikation eine eigenverantwortliche Selbstbehandlung versteht, wird dieser Anteil in der Regel nicht zur Selbstmedikation gezählt. Dennoch macht der Selbstmedikationsmarkt mit 772 Mio. abgegebenen Packungen (85 %) den größten Anteil am OTC-Markt aus. Bezogen auf den gesamten Apothekenmarkt mit Arzneimitteln und Gesundheitsmitteln beträgt der Anteil der Selbstmedikation 47 % (Abbildung 1) [5].

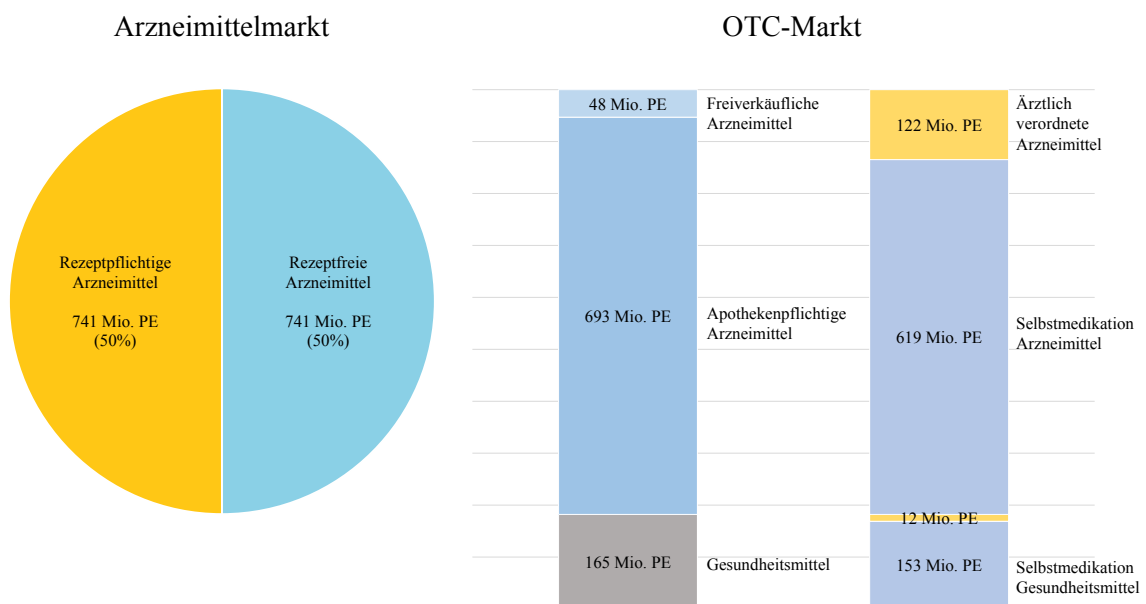


Abbildung 1. Arzneimittel- und OTC-Markt der Apotheken in Deutschland im Jahr 2016 (modifiziert nach [5])

Die wichtigsten Indikationsgruppen im Bereich der rezeptfreien Arzneimittel sind Erkältungsmittel bzw. Mittel gegen grippale Infekte (126 Mio. PE) und allgemeine Schmerzmittel (110 Mio. PE). Danach folgen speziellere Indikationsgruppen wie Hustenmittel (52 Mio. PE) und Muskel- und Gelenkschmerzmittel (39 Mio. PE) sowie Magen- und verdauungsfördernde Mittel (24 Mio. PE). Der deutsche OTC-Markt ist traditionell bedingt sehr vielfältig. Er umfasst neben den klassischen chemisch-synthetischen Arzneimitteln auch Phytopharmaka sowie Homöopathika und Anthroposophika [5]. Auch ein Vergleich mit anderen europäischen Ländern verdeutlicht den Stellenwert der Selbstmedikation in Deutschland. In der dritten Auflage des „Observatoire européen sur l’automédication“ des französischen Selbstmedikationsverbandes Afipa wurde die Situation in acht europäischen Ländern für das Jahr 2014 verglichen. Deutschland belegte nach Großbritannien volumemäßig Platz zwei bezüglich des Anteils der Selbstmedikation am Arzneimittelmarkt. Während der Anteil in Deutschland bei über 40 % liegt, beträgt er in Frankreich beispielsweise nur 15 %. In Italien und Spanien liegt er sogar noch darunter [7]. Überdies gilt Deutschland seit Jahrzehnten als Vorreiter bei der Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht (Rx). Das Schmerzmittel Ibuprofen sowie die beiden Migränemittel Naratriptan und Almotriptan gab es weltweit zuerst in Deutschland als OTC-Arzneimittel. Durch solche sogenannten *Rx-OTC-Switches* stehen zunehmend potente und gut wirksame, zum Teil aber auch risikobehaftete Arzneimittel für die Anwendung im Rahmen der Selbstmedikation zur Verfügung. Mittlerweile holen andere Nationen wie Neuseeland auf. Hier wurden in den letzten Jahren immer wieder neue Indikationen für die Selbstmedikation erschlossen, wodurch die therapeutischen Möglichkeiten in der Selbstmedikation stark zugenommen haben [8–10].

Die Selbstmedikation bietet zahlreiche Chancen und Vorteile [11]. Für den Patienten hat sie eine individuelle Bedeutung. Bei leichten Gesundheitsstörungen erhält er ohne Arzttermin schnelle und direkte Hilfe. Da zeitnah eine Therapie begonnen werden kann, erfährt der Patient weniger Einschränkungen im Alltag, wodurch seine Lebensqualität gesteigert werden kann. Dabei bietet die Apotheke eine niederschwellige und kompetente Anlaufstation. Darüber hinaus ermöglicht die Selbstmedikation dem Patienten eine aktive Mitbestimmung der Therapie. Durch ein gesteigertes Gesundheitsbewusstsein und die leichtere Verfügbarkeit von Gesundheitsinformationen aus dem Internet sind Patienten zunehmend kritisch und je nach Informationsquelle gut oder weniger gut informiert. Damit geht häufig der Wunsch einher mehr Verantwortung für die eigene Therapie zu übernehmen [12, 13]. Durch das GKV-Modernisierungsgesetz (GMG) werden seit dem Jahr 2004 die Kosten für rezeptfreie

Arzneimittel, abgesehen von wenigen Ausnahmen, nicht mehr für Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erstattet. Damit übernimmt der Patient auch eine größere ökonomische Verantwortung.

Gesellschaftlich gesehen hat die Selbstmedikation tatsächlich eine sozio- und gesundheitsökonomische Bedeutung. Sie entlastet das Gesundheitssystem durch Ressourceneinsparungen in der gesetzlichen Krankenversicherung. Ohne die Selbstmedikation würde das Gesundheitssystem kollabieren. Neben Einsparungen für Arzt- und Arzneimittelkosten (ca. 21 Mrd. Euro pro Jahr) werden Ressourcen, wie Behandlungszeiten durch den Arzt, eingespart. Die gewonnenen zeitlichen Kapazitäten der Ärzte stehen dann für Behandlungsfälle zur Verfügung, die über leichte Gesundheitsstörungen hinausgehen. Zusätzlich zu den direkten Kosten können durch eine Selbstbehandlung indirekte Kosten eingespart werden, die durch Arbeitsausfälle entstehen. In Anbetracht der Ressourcenknappheit und der Engpässe in der ambulanten Versorgung ist eine apothekengestützte Selbstmedikation sinnvoll, da sie, wo es möglich ist, einen Arztbesuch ersetzen kann [14, 15].

Auch für den Berufsstand der Apotheker ist die Selbstmedikation von Bedeutung. Sie stärkt die Funktion des Apothekers als Lotse und Erstversorger und erhöht seine heilberufliche Verantwortung. Dies bietet dem Apotheker die Möglichkeit sich als Arzneimittelexperte zu behaupten. Er trägt durch eine fachkompetente Beratung in der Selbstmedikation zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität und zur Förderung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) bei. Die Empfehlungen des Apothekers im Rahmen der Selbstmedikation haben eine große Bedeutung und die Beratungsleistung des Apothekers genießt ein hohes Ansehen in der Bevölkerung [16].

Die Selbstmedikation birgt allerdings auch Risiken, denn OTC-Arzneimittel sind nicht gleichzusetzen mit nebenwirkungsfreien Medikamenten. Zudem können wie bei jedem Arzneimittel Wechselwirkungen auftreten oder Kontraindikationen vorhanden sein. Beim Patienten könnte eine Selbstmedikation mit OTC-Arzneimitteln jedoch fälschlicherweise mit Gefährlosigkeit assoziiert sein. Andererseits könnte der Patient OTC-Arzneimittel auch mit Wirkungslosigkeit und daher mit einer fehlenden Notwendigkeit der Behandlung in Verbindung bringen. Überdies besteht die Gefahr, dass der Patient aufgrund einer falschen Eigen diagnose oder eines unpassenden Arzneimittelwunsches eine nicht geeignete Behandlung beginnt. Eine falsche Anwendung bezüglich Applikation, Dosierung oder Anwendungsdauer gefährdet zusätzlich den Therapieerfolg bzw. erhöht das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) [11, 17].

Diese negativen Aspekte lassen sich jedoch relativieren, wenn eine apothekengestützte Selbstmedikation stattfindet. Denn Apotheker tragen maßgeblich dazu bei, arzneimittelbezogene Probleme in der Selbstmedikation zu erkennen und zu lösen [17, 18]. Für die meisten in der Selbstmedikation verfügbaren Arzneimittel sieht der Gesetzgeber daher die Apothekenpflicht vor. Entsprechend § 20 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) ist der Apotheker zur Beratung und Information verpflichtet. Damit erhält die heilberufliche Beratung durch den Apotheker eine zentrale Bedeutung. Durch sie kann eine sichere und effektive Therapie gewährleistet werden. Die Selbstmedikation bietet dem mündigen Patienten zwar einen Freiraum, mündig kann sich der Patient in diesem Freiraum jedoch nur bewegen, wenn er ausreichend informiert ist [6]. Die Leitlinie der Bundesapothekerkammer (BAK) zur Information und Beratung in der Selbstmedikation enthält konkrete Aspekte der Arzneimitteltherapiesicherheit, die im Beratungsgespräch berücksichtigt werden sollen. Hierzu zählen beispielsweise das Erkennen der Grenzen der Selbstmedikation oder die Berücksichtigung von Wechselwirkungen und Kontraindikationen [19, 20]. Somit übernimmt der Apotheker eine wichtige Lotsen- und Kontrollfunktion im Rahmen der Selbstmedikation.

Der Selbstmedikation sind zahlreiche Indikationen zugänglich. Aufgrund der besonderen Bedeutung rezeptfrei erhältlicher Schmerzmittel (s. o.) und der hohen Praxisrelevanz des Migränekopfschmerzes soll die Indikation Migräne in der vorliegenden Arbeit näher betrachtet werden. Im folgenden Kapitel 1.2 wird daher auf diese Indikation der Selbstmedikation genauer eingegangen.

Die BAK-Leitlinie sieht bei der Auswahl eines OTC-Wirkstoffs auch eine Beurteilung nach Wirksamkeits- und Verträglichkeitsaspekten vor [19]. Hierfür ist eine evidenzbasierte Herangehensweise von Bedeutung. In Kapitel 1.3 wird daher zunächst auf die Grundlagen der evidenzbasierten Medizin eingegangen, während in Kapitel 1.4 schließlich bestehende Bewertungssysteme für OTC-Arzneimittel vorgestellt und in Kapitel 1.5 die daraus abgeleiteten Ziele der vorliegenden Arbeit konkretisiert werden.

1.2 Indikation Migräne

Migräne ist eine neurologische Erkrankung, bei der es anfallsartig zu starken, häufig einseitigen pulsierend-pochenden Kopfschmerzen kommt [21].

Es handelt es sich um eine sehr häufige Kopfschmerz Erkrankung, die für Betroffene äußerst einschränkend sein kann. Daher hat die Migräne in der öffentlichen Apotheke eine große praktische Relevanz. Epidemiologische Studien belegen die hohe Prävalenz von 10 bis 15 %. Frauen sind etwa dreimal häufiger betroffen als Männer. Die höchste Prävalenz der Migräne wird in etwa bis zum 40. Lebensjahr erreicht [22–26].

Ferner geht die Migräne mit einem hohen Leidensdruck und einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität einher. In der Global Burden of Disease Study 2015 belegte Migräne weltweit Platz sieben der Erkrankungen, die am häufigsten zu funktionellen Einschränkungen und damit zu Beeinträchtigungen in der Teilnahme am täglichen Leben führen [26–29].

Neben dem individuellen Leiden hat die Migräne sozioökonomische Folgen, da hohe Kosten für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft entstehen. Hierzu zählen sowohl direkte Kosten durch die medizinische Versorgung als auch indirekte Kosten aufgrund von Arbeitszeitausfällen und vorzeitiger Berentung [30, 31].

Obwohl Migränekopfschmerzen weit verbreitet und stark behindernd sind, werden sie in Gesundheitssystemen unzureichend wahrgenommen und nur lückenhaft diagnostiziert [30, 32]. Auch Patienten wissen häufig zu wenig über Kopfschmerz Erkrankungen, sodass sie eine Migräne nicht als solche erkennen und eine professionelle Diagnosestellung in der Folge ausbleibt [33]. Dementsprechend ist die Migräne noch immer unterdiagnostiziert, wodurch viele Patienten nicht adäquat behandelt werden [30, 32, 34, 35].

In der Offizin können Apotheker Patienten zu Migräne und anderen Kopfschmerzformen aufklären und informieren. Liegt eine diagnostizierte Migräne vor, kann diese grundsätzlich im Rahmen der Selbstmedikation behandelt werden. Hierfür steht eine große Auswahl an therapeutischen Optionen zur Verfügung, da viele Analgetika rezeptfrei erhältlich sind und auch neuere Wirkstoffe aus der Gruppe der Triptane durch *Rx-OTC-Switches* zur Verfügung stehen. Die Indikationsgruppe der Schmerzmittel zählt nach Erkältungsmitteln zu den in Apotheken meistverkauften rezeptfreien Arzneimitteln (vgl. 1.1). In der Selbstmedikation hat die Behandlung des Migränekopfschmerzes mit Analgetika und Migränetherapeutika folglich eine hohe Bedeutung. Daher wurde diese Indikation auch für die vorliegende Arbeit zur Validierung des Bewertungssystems ausgewählt. Im Folgenden sollen Klassifikation, Symptome, Pathophysiologie und Therapie der Migräne näher beleuchtet werden.

Nach der Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (International Headache Society, IHS) werden insgesamt über 200 verschiedene Kopfschmerzarten unterschieden, die zu 14 Kopfschmerzformen zusammengefasst werden. Die verschiedenen Kopfschmerzformen werden in drei Hauptgruppen unterteilt [21, 36]:

1. Primäre Kopfschmerzerkrankungen (idiopathische Kopfschmerzen): Kopfschmerz ohne nachweisbare Ursache; der Kopfschmerz selbst ist die Erkrankung
2. Sekundäre Kopfschmerzerkrankungen (symptomatische Kopfschmerzen): Kopfschmerz ist Folge einer anderen Erkrankung wie Kopf-/Nackentrauma, intrakranielle Blutungen, Tumoren, Medikamentenübergebrauch oder Infektionen
3. Gesichtsnuralgien und -schmerzen: Stechender Schmerz oder Dauerschmerz im Bereich des Gesichtes, der aufgrund einer Stimulation (durch Kompression, Distorsion, Kältereiz oder andere Irritationen) oder Verletzung von dort verlaufenden Nervenbahnen entsteht

Die im Rahmen der Selbstmedikation häufig behandelten Kopfschmerzformen Migräne und Spannungskopfschmerz zählen zu den primären Kopfschmerzerkrankungen, die etwa 90 % der Kopfschmerzerkrankung ausmachen. Besteht jedoch der Verdacht auf einen sekundären Kopfschmerz, sollte der Patient an einen Arzt verwiesen werden. Die Herausforderung in der Offizin besteht darin, entsprechende Alarmzeichen zu erkennen [37, 38].

Bei der Klassifikation der Migräne werden zwei Haupttypen unterschieden. Die Einteilung erfolgt anhand der Abwesenheit oder des Auftretens einer Aura. Die Migräne ohne Aura ist charakterisiert durch einen periodisch wiederkehrenden Kopfschmerz, der in Attacken von vier bis 72 Stunden auftritt. Typisch für den Kopfschmerz sind die einseitige Lokalisation, die pulsierende, pochende Qualität, die moderate oder schwere Schmerzintensität und die Verschlechterung bei normaler körperlicher Aktivität. Während des Kopfschmerzes treten Begleitsymptome wie Übelkeit und Erbrechen oder Licht- und Lärmempfindlichkeit auf [21].

Die Migräne mit Aura ist vor allem charakterisiert durch die vorübergehenden neurologischen Symptome der Auraphase, die in periodisch wiederkehrenden Attacken von einigen Minuten auftreten. Bei den Aurasymptomen handelt es sich um vollständig reversible fokal/einseitige visuelle, sensorische oder andere zentralnervöse Symptome. Die Symptome entwickeln sich allmählich (über mindestens fünf Minuten) und es können mehrere Symptome aufeinander folgen. Die Aurasymptome dauern fünf bis 60 Minuten an. Nach der Auraphase tritt in der Regel eine Kopfschmerzphase ein, die der Migräne ohne Aura ent-

spricht [21]. Manche Patienten erleben auch eine Vorbetenphase/Prodromalphase, die Stunden bis Tage vor dem Kopfschmerz auftritt, sowie eine Rückbildungsphase, in der sich der Patient nach der Kopfschmerzphase in den folgenden 24 Stunden erholt. Während beider Phasen können Symptome wie Hyper- oder Hypoaktivität, Depression, Heißhunger auf bestimmte Nahrungsmittel, wiederholtes Gähnen, Erschöpfung, Nackensteifheit oder -schmerzen auftreten [21, 39–41].

Zusätzlich wird die chronische Migräne unterschieden, die durch die diagnostischen Merkmale beider Migräneformen – Migräne ohne oder mit Aura – gekennzeichnet sein kann. Der Kopfschmerz tritt hier über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten an 15 oder mehr Tagen im Monat auf. Dabei muss an mindestens acht Tagen pro Monat ein Migränekopfschmerz vorliegen [21]. Auch hier sollte dem Patienten ein Arztbesuch angeraten werden, um einen risikobehafteten sekundären Kopfschmerz auszuschließen.

Differentialdiagnostisch lässt sich die Migräne anhand der charakteristischen Merkmale von anderen häufigen Kopfschmerzformen wie Spannungskopfschmerzen abgrenzen (Tabelle 1) [21, 42, 43]. Allerdings kann ein Patient beide Kopfschmerzdiagnosen haben, was für die Therapie der Kopfschmerzattacken von Bedeutung ist. Daher sollte die Kopfschmerz Erkrankung und nicht der Patient klassifiziert werden [25, 36].

Tabelle 1. Differentialdiagnose Migräne und Spannungskopfschmerz (modifiziert nach [21, 42])

	Migräne	Spannungskopfschmerz
Häufigkeit	wechselnd ein- bis sechsmal pro Monat	gelegentlich bis täglich
Dauer	4 bis 72 Stunden	30 Minuten bis 7 Tage
Lokalisation	meist einseitig	beidseitig, über den gesamten Kopf verteilt
Schmerzintensität	moderat bis schwer	mild bis moderat
Schmerzcharakter	pulsierend, pochend, hämmernd	dumpf, drückend
Beeinflussung durch körperliche Aktivität	Verstärkung durch normale körperliche Aktivität wie Gehen oder Treppensteigen	keine Verstärkung durch normale körperliche Aktivität wie Gehen oder Treppensteigen
Begleitsymptome	Übelkeit, Erbrechen, Photo-, Phono-phobie	keine oder nur minimal ausgeprägt
Aura	möglich	nicht vorhanden
Provokation/Auslöser	Stress, Wochenende aufgrund der Änderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Alkohol, Hormonschwankungen, Umweltfaktoren u.a.	Stress und Wetterwechsel initial, später keine Triggerfaktoren

Die Ursache der Migräne ist unbekannt. Man geht jedoch von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Dabei konnte eine genetische Komponente nachgewiesen werden [44], allerdings sind Umwelteinflüsse auch von gewisser Bedeutung. Als Auslöser einer Migräneattacke kommen bestimmte individuelle Triggerfaktoren in Frage. Besonders häufige Trigger sind Stress, Veränderungen des normalen zirkadianen Rhythmus (Schlaf), hormonelle Faktoren (Menstruationsbeginn), Auslassen von Mahlzeiten, bestimmte Lebensmittel, Alkohol und verschiedene Umweltfaktoren [30, 45].

Die genaue Pathogenese der Migräne ist noch nicht abschließend aufgeklärt. Es wird diskutiert, dass der Hirnstamm bei der Entstehung der Migräne eine zentrale Rolle spielt. Demnach werden Hirnstammneurone in den Raphe-Kernen, dem Locus coeruleus und im periaquäduktalen Grau aktiviert, wodurch verschiedene pathophysiologische Reaktionen ausgelöst werden. Durch eine Stimulation der Area postrema kommt es zu Übelkeit und Erbrechen. Die Aura wird vermutlich durch eine sogenannte *cortical spreading depression* verursacht. Hierbei handelt es sich um eine neuronale Exzitationswelle, die sich von okzipital nach parietal und temporal über den Kortex ausbreitet. Es folgt eine länger anhaltende Hemmung kortikaler Neurone. Zudem kommt es zu einer *spreading oligoemia*, also einer Minderdurchblutung der betroffenen Gebiete, die sich ebenfalls über den Kortex ausbreitet. Als wesentliche Mechanismen für die Entstehung des Migränekopfschmerzes werden die Aktivierung und Sensibilisierung nozizeptiver trigeminaler Primärafferenzen der Dura und die Erzeugung einer neurogenen perivaskuläre Entzündung in der Dura angesehen (vgl. Abbildung 2). Während der Migräneattacke kommt es zu einer Vasodilatation der Duragefäße durch Freisetzung von Vasoaktivem Intestinalem Polypeptid (VIP), Stickstoffmonoxid (NO), Substanz P (SP) und *calcitonin gene-related peptide* (CGRP). Daraufhin werden schmerz sensible Nervenendigungen (afferenter C-Fasern) in der Umgebung stimuliert. Es resultiert eine erhöhte Aktivität der Neurone im spinalen Trigeminskern im Hirnstamm. Neben der sensorischen afferenten Funktion haben die Primärafferenzen auch eine sekretorische efferente Funktion. Sie können Neuropeptide (Substanz P und CGRP) und andere Substanzen wie Prostaglandine freisetzen. Es kommt zu einer verstärkten Vasodilatation und Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Diese efferente Funktion der Primärafferenzen wird als *neurogene Entzündung* bezeichnet. Durch die resultierende periphere Sensibilisierung wird der Schmerz als pulsierend wahrgenommen. Die Empfindlichkeit der Nozizeptoren ist so stark erhöht, dass die normale Gefäßbewegung durch die Blutdruckamplitude als mechanischer Reiz ausreicht, um die Nozizeptoren zu aktivieren. Eine folgende zentrale

Sensibilisierung von Neuronen im spinalen Trigeminskern führt dazu, dass auch konvergente Eingänge aus anderen Regionen (z. B. Augen) verstärkt verarbeitet werden. Für die Schmerzentstehung könnte zudem eine Abnahme der Aktivität des körpereigenen schmerzhemmenden Systems im Hirnstamm relevant sein. Zwar ist der Mechanismus, wie es zur Aktivierung des trigeminovaskulären Systems kommt, wenig geklärt, jedoch spielen Serotoninrezeptoren eine wichtige Rolle. Eine Aktivierung des 5-HT_{1B}-Rezeptors, der auf intrakraniellen extrazerebralen Gefäßen exprimiert wird, führt zu einer Kontraktion der während der Migräneattacke dilatierten Gefäße. Durch die Stimulation von 5HT_{1D}-Rezeptoren wird die Freisetzung von Neuropeptiden aus den perivaskulären Nervenendigungen reguliert sowie die Schmerzweiterleitung zum Nucleus caudalis des Trigeminskerns gehemmt (vgl. Abbildung 2) [30, 46–52].

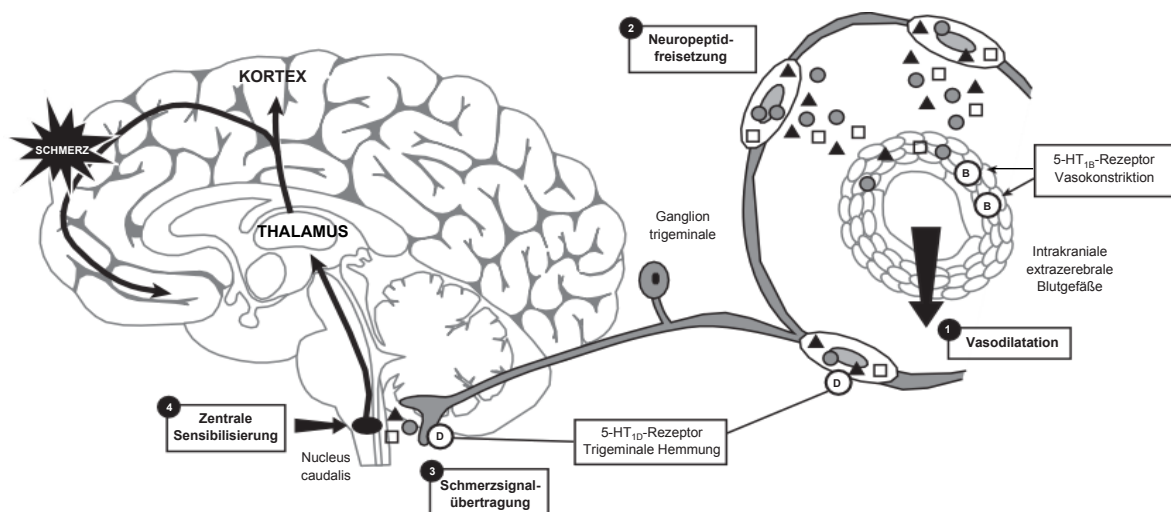


Abbildung 2. Modell zur Entstehung des Migränekopfschmerzes (modifiziert nach [48])

Zur Behandlung der Migräne stehen verschiedene therapeutische Optionen zur Verfügung. Man unterscheidet grundsätzlich zwischen der Therapie der akuten Migräneattacke und der Migräneprophylaxe. Für die Akuttherapie werden entsprechend der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) vorwiegend unspezifische nicht-opioide Analgetika sowie spezifische Migränetherapeutika aus der Gruppe der Triptane eingesetzt [53, 54].

Nicht-opioide Analgetika haben trotz unterschiedlicher Strukturen ein ähnliches Wirkungsspektrum. Sie zeigen eine antipyretische, analgetische und zum Teil antiphlogistische Wirkung, wobei die beiden letztgenannten Eigenschaften für die Therapie der Migräne von Bedeutung sind. Die zusätzliche entzündungshemmende Komponente ist charakteristisch für

nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*). Bei diesen Substanzen handelt es sich um saure Verbindungen, mit gleichzeitig lipophilem und hydrophilem Molekülteil und hoher Plasmaeiweißbindung. Hierzu zählen Salicylate wie Acetylsalicylsäure (ASS), Propionsäure-Derivate wie Ibuprofen und Naproxen oder Essigsäure-Derivate wie Diclofenac. Der Wirkmechanismus dieser Substanzen beruht auf einer Hemmung von Cyclooxygenasen (COX), wodurch die Synthese von Prostaglandinen inhibiert wird. Da Prostaglandine an der Entstehung von Schmerzen, Fieber und Entzündungen beteiligt sind, haben Inhibitoren der Prostaglandinsynthese folglich analgetische, antipyretische und antiphlogistische Effekte. Jedoch erfüllen Prostaglandine auch wichtige physiologische Funktionen, wodurch es zu entsprechenden Nebenwirkungen kommen kann. Zu den typischen Nebenwirkungen gehören gastrointestinale Störungen und Erosionen, Hautreaktionen, Nierenfunktionsstörungen, Hemmung der Thrombozytenaggregation, zentralnervöse Symptome, Abnahme der Uterusmotilität, kardiovaskuläre Komplikationen und Asthmaanfällen bei prädisponierten Asthmatikern. Zudem besteht während der Schwangerschaft die Gefahr eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli, weshalb diese Substanzen während des letzten Trimenons kontraindiziert sind [46, 52].

Eine weitere Wirkstoffgruppe der nicht-opioiden Analgetika sind die nicht-sauren antipyretische Analgetika. Ihnen fehlt im Gegensatz zu den NSAIDs die entzündungshemmende Wirkqualität. Sie sind neutral bis schwach basisch, haben eine geringe Plasmaeiweißbindung und zeigen nicht gleichzeitig lipophile und hydrophile Moleküleigenschaften. Zu dieser Gruppe zählt das Anilin-Derivat Paracetamol und Pyrazol-Derivate wie Phenazon und Metamizol. Der Wirkmechanismus dieser Substanzen ist nicht vollständig geklärt. Es scheint jedoch eine zentrale Hemmung der Prostaglandinsynthese eine Rolle zu spielen, während eine relevante Hemmung in peripheren Organen und am Ort der Entzündung fehlt. Denn diese Wirkstoffe zeigen keine wesentliche antiphlogistische Wirkung und haben nicht die für NSAIDs typischen Nebenwirkungen wie die gastrointestinale Toxizität [46].

Die Wirkstoffklasse der Triptane greift spezifisch in die Pathogenese der Migräne ein, denn sie wirken als Agonisten am 5HT_{1B/1D}-Rezeptor (vgl. Abbildung 2). Neben Sumatriptan, dem Prototyp der Triptane, gibt es eine Reihe weiterer Substanzen dieser Wirkstoffklasse, die hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften Weiterentwicklungen darstellen. Während Sumatriptan eine geringe orale Bioverfügbarkeit, kurze Halbwertszeit und geringe Lipophilie und damit schlechtere ZNS-Gängigkeit aufweist, zeigen Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Eletriptan Almotriptan und Frovatriptan diesbezüglich günstigere Eigenschaften. Auch bei dieser Wirkstoffklasse treten gruppenspezifische Nebenwirkungen auf

wie vorübergehendes Kribbeln, Kältegefühl, Schmerzen, Schwere-, Druck-, oder Engegefühl insbesondere im Brust- oder Halsbereich, Flush, Schwindel, Müdigkeit, Sehstörungen, kurzzeitiger Blutdruckanstieg und Spasmen der Koronararterien bei prädisponierten Personen [30, 46, 50–52].

Vor der Einführung der Triptane war die Anwendung von Mutterkornalkaloiden (Ergotamin- und Dihydroergotamin-Derivaten) weit verbreitet. Diese Substanzen wirken ebenfalls über einen Agonismus an 5HT_{1B/1D}-Rezeptoren. Sie interagieren jedoch zusätzlich mit einigen anderen Rezeptoren, wodurch sie ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil als Triptane aufweisen [30, 46, 50–52].

Zur Linderung von Übelkeit und Erbrechen und zur Verbesserung der Resorption der Analgetika können Antiemetika wie Metoclopramid und Domperidon eingesetzt werden [30, 46, 51, 52].

Eine Migräneprophylaxe sollte bei häufig auftretenden, besonders schweren oder pharmakologisch schlecht kontrollierbaren Attacken durchgeführt werden. Hierfür eignen sich vor allem β -Adrenozeptorenblocker (Propranolol, Metoprolol), Calciumantagonisten (Flunarizin) und Antiepileptika (Topiramat, Valproinsäure). Zudem stehen einige weitere Substanzen zur Verfügung, wie Amitriptylin (bei Kombination mit einem Spannungskopfschmerz), Naproxen (insbesondere bei zyklusabhängiger Migräne), Pestwurzextrakt, Magnesium oder Vitamin B₂ [30, 46, 50–54].

Als nichtmedikamentöse Maßnahme sollte bei akuten Migräneattacken eine Reizabschirmung in einem abgedunkelten, geräuscharmen Raum erfolgen. Zur Prophylaxe sollten die persönlichen Trigger gemieden werden. Zudem sind Verfahren wie Akupunktur und Verhaltenstherapie möglich [30, 46, 50–53].

In der Selbstmedikation spielt vor allem die Akuttherapie des Migränekopfschmerzes eine wichtige Rolle. Hier ist eine Therapie mit vielen nicht-opioiden Analgetika und einigen Triptanen (aufgrund ihrer Verfügbarkeit im OTC-Bereich) möglich. In der Indikation Migräne zählen Naratriptan, Ibuprofen, Almotriptan, Acetylsalicylsäure und Phenazon zu den am häufigsten in deutschen Apotheken abgegebenen OTC-Arzneimitteln (Tabelle 2).

Tabelle 2. Top 5 OTC-Wirkstoffe in der Indikation Migräne

OTC-Wirkstoff	Absatz 2011 (PE)	Absatz 2012 (PE)	Absatz 2013 (PE)
Naratriptan	1.625.978	1.518.080	1.483.662
Ibuprofen	1.588.154	1.427.130	1.335.375
Almotriptan	307.904	369.069	319.599
Acetylsalicylsäure	227.178	188.541	157.078
Phenazon	69.966	49.780	33.710

Anmerkungen. Quelle: Insight Health 2014. Die Absatzdaten beziehen sich auf deutsche Apotheken ohne Versandhandel.

Da diese Wirkstoffe für die Selbstmedikation der Migräne von besonderer Bedeutung sind, sollen nachfolgend ihre speziellen Eigenschaften – ergänzend zu den oben genannten gruppenspezifischen Eigenschaften – näher erläutert werden. Zusätzlich wurde Paracetamol ausgewählt, da dieser Wirkstoff eine wichtige Option bei Kontraindikationen gegenüber der anderen Therapiemöglichkeiten darstellt.

Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin)

Neben der analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Wirkung zeigt ASS eine ausgeprägte thrombozytenaggregationshemmende Wirkung. Die Substanz führt zu einer unselektiven und irreversiblen Hemmung der COX-1 und COX-2 durch Acetylierung eines Serinrestes (in Position 530 bzw. 516). Die irreversible Hemmung der COX-1 spielt vor allem in Thrombozyten eine wichtige Rolle. Im Vergleich zu anderen NSAIDs treten nach ASS-Einnahme gastrointestinale Nebenwirkungen wie Sodbrennen, Magenbeschwerden und Mikroblutungen der Magenschleimhaut besonders häufig auf, schwere Nebenwirkungen können vor allem bei hochdosierter und längerer Anwendung auftreten. Der Einsatz von ASS bei Kindern mit viralen Infekten kann möglicherweise zu dem sehr seltenen Reye-Syndrom führen. Daher sollte ASS nicht bei Kindern angewendet werden.

ASS wird schnell und vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden bereits nach 10 bis 20 Minuten (ASS) bzw. 0,3 bis 2 Stunden (Gesamtsalicylat) erreicht. Zudem stehen in Form von Brausetabletten besonders schnell freisetzende Arzneiformen zur Verfügung. Die Halbwertszeit der Acetylsalicylsäure beträgt nur 15 Minuten, der Effekt hält aber aufgrund der irreversiblen Hemmung insbesondere in Thrombozyten, die keinen Zellkern besitzen, länger an. Durch Hydrolyse entsteht Salicylsäure, die ebenfalls analgetisch wirksam ist. Die weitere Metabolisierung erfolgt in der Leber. Die Metaboliten werden überwiegend

renal ausgeschieden. Die Einzeldosis beträgt 500–1000 mg und die maximale Tagesdosis 1,5–3 g [30, 46, 52, 55, 56].

Ibuprofen

Ibuprofen führt zu einer unselektiven und reversiblen Hemmung der COX-1 und COX-2. Im Vergleich zu anderen NSAIDs scheint Ibuprofen ein geringeres Risiko für schwere gastrointestinale Nebenwirkungen zu haben [57], weshalb es in niedriger Dosierung auch im OTC-Bereich eingesetzt wird.

Die Resorption von Ibuprofen erfolgt schnell und vollständig. Nach 1 bis 2 Stunden werden maximale Plasmaspiegel erreicht. Das Ibuprofen-D,L-Lysinat wird besonders schnell gelöst, wodurch rascher wirksame Plasmaspiegel erzielt werden. Ibuprofen hat eine Halbwertszeit von 1,5 bis 2,5 Stunden. Nach hepatischer Metabolisierung entstehen unwirksame Metaboliten, die hauptsächlich renal eliminiert werden. Die Einzeldosis im OTC-Bereich beträgt 200–400 mg und die maximale Tagesdosis 1200 mg [30, 46, 52, 56, 58].

Paracetamol (Acetaminophen)

Paracetamol zeigt keine klinisch relevante antiphlogistische Wirkung. Man vermutet, dass Paracetamol in Abhängigkeit des Peroxid-Tonus eine zellspezifische COX-Hemmung aufweist. Diesem Modell zufolge hemmt Paracetamol die COX indirekt über eine Reduktion des oxidativen Status des Enzyms im Rahmen der Peroxidase-Reaktion. Diese Hemmung wird jedoch durch hohe Peroxid-Konzentrationen, wie sie im entzündeten Gewebe vorliegen, aufgehoben, sodass es zu keiner relevanten entzündungshemmenden Wirkung kommt. Es werden allerdings auch weitere Wirkmechanismen diskutiert [59]. Paracetamol ist in den üblichen Dosierungen gut verträglich, bei Überdosierung kann es jedoch zu einer Paracetamol-Vergiftung mit hepatotoxischer Wirkung kommen. Neuere Sicherheitsbedenken auf der Basis von Beobachtungsstudien konnten bislang nicht belegt werden [52, 59].

Paracetamol wird schnell und vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach 30 bis 60 Minuten erreicht. Die Halbwertszeit beträgt 1,5 bis 3 Stunden. Paracetamol wird vorwiegend hepatisch metabolisiert. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt renal. Die Einzeldosis beträgt 500–1000 mg und die maximale Tagesdosis 4 g [30, 46, 52, 56, 60].

Phenazon (Antipyrine)

Der Wirkmechanismus des Phenazons ist im Einzelnen nicht bekannt. Ähnlich wie Metamizol besitzt Phenazon analgetische, antipyretische sowie spasmolytische Eigenschaften.

Unter Anwendung von Phenazon sind Blutbildveränderungen, wie sie unter Therapie mit Metamizol auftreten können, nicht nachgewiesen, können aber auch nicht ausgeschlossen werden.

Phenazon zeigt eine rasche und vollständige Resorption. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 95 bis 100 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Phenazon hat eine Halbwertszeit von 11 bis 12 Stunden. Es wird vorwiegend hepatisch metabolisiert, wodurch inaktive Metaboliten gebildet werden. Die Metaboliten werden renal eliminiert. Die Einzeldosis beträgt 500–1000 mg und die maximale Tagesdosis 4 g [30, 46, 52, 61].

Naratriptan

Naratriptan wirkt als selektiver Agonist am 5-HT_{1B/1D}-Rezeptor. Im Vergleich zu anderen Triptanen zeichnet es sich durch ein besonders günstiges Nebenwirkungsprofil aus, weshalb es als erstes Triptan aus der Verschreibungspflicht entlassen wurde [30, 51, 52].

Die orale Bioverfügbarkeit von Naratriptan beträgt 60 bis 70 %. Maximale Plasmaspiegel treten nach 2 bis 3 Stunden auf. Naratriptan zeigt eine mäßige Lipophilie. Es weist eine recht lange Halbwertszeit von 6 Stunden auf. Naratriptan wird nur zum Teil metabolisiert, die Elimination erfolgt hauptsächlich renal. Im Urin liegen 50 % der Dosis in unveränderter Form und 30% der Dosis in inaktiver metabolisierter Form vor. Die Einzeldosis beträgt 2,5 mg, es sollten maximal zwei Dosen innerhalb von 24 Stunden eingenommen werden. Eine zweite Dosis kann angewendet werden, wenn die Symptome innerhalb von 24 Stunden erneut auftreten. Wenn ein Patient auf die erste Dosis nicht anspricht, sollte eine zweite Dosis für denselben Anfall nicht eingenommen werden [30, 46, 52, 56, 62].

Almotriptan

Almotriptan ist ebenfalls ein selektiver Agonist am 5-HT_{1B/1D}-Rezeptor, der ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil aufweist und daher auch in der Selbstmedikation zur Verfügung steht [30, 51, 52].

Die orale Bioverfügbarkeit von Almotriptan beträgt 70 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1,5 bis 3 Stunden erreicht. Almotriptan weist eine ausgeprägte Lipophilie auf. Die Halbwertszeit liegt bei 3 bis 4 Stunden. Almotriptan wird zu etwa 50 % metabolisiert. Die Elimination erfolgt zu 75 % über den Urin, der Rest wird mit den Fäzes ausgeschieden. Dabei liegen jeweils zur Hälfte unverändertes und metabolisiertes Almotriptan

vor. Die Einzeldosis beträgt 12,5 mg, es sollen maximal zwei Dosen innerhalb von 24 Stunden eingenommen werden. Es gelten die gleichen Anwendungshinweise wie für Naratriptan [30, 46, 52, 56, 63].

1.3 Evidenzbasierte Medizin

1.3.1 Grundlagen der evidenzbasierten Medizin

Abgeleitet von dem englischen Begriff *evidence-based medicine* hat sich im deutschen Sprachgebrauch (wenn auch linguistisch nicht korrekt übersetzt) die Bezeichnung *evidenzbasierte Medizin* durchgesetzt. Das englische Wort *evidence* steht für ‚Nachweis‘, ‚Beleg‘ oder ‚Beweis‘. Es handelt sich somit um eine beweisgestützte Medizin, bei der man sich nicht auf seine Intuition, veraltetes Lehrbuchwissen oder Einzelmeinungen verlassen, sondern wissenschaftliche und objektive Belege heranziehen sollte [64, 65].

„Dinge zu bezweifeln, die ganz ohne weitere Untersuchung jetzt geglaubt werden, das ist die Hauptsache überall.“ Georg Christoph Lichtenberg (1742-1799), deutscher Physiker und Schriftsteller im Zeitalter der Aufklärung (Quelle: Lichtenberg, Sudelbuch J, 1789-1794. [J 1276], vgl. auch [66])

Dieser Aphorismus von Georg Christoph Lichtenberg verdeutlicht, dass der Zweifel an bisherigen Vorgehensweisen eine der Triebkräfte für neuen Erkenntnisgewinn in der Wissenschaft und auch in der Medizin darstellt. Zweifel und Skepsis sind wichtige Grundhaltungen der evidenzbasierten Medizin. Die Bedeutung dieser Grundhaltungen wird dort deutlich, wo Zweifel fehlt oder unterdrückt wird [66]. Aus der Geschichte sind zahlreiche Beispiele für dieses Problem bekannt, wie die Empfehlungen zur richtigen Schlafposition von Säuglingen durch den bekannten amerikanischen Kinderspezialisten Dr. Benjamin Spock. Von 1956 bis in die späten 1970er-Jahre stellte er die Behauptung auf, dass es nachteilig sei, wenn Säuglinge auf dem Rücken schliefen. Denn falls ein Säugling erbreche, könne er eher an dem Erbrochenen ersticken. Zudem könne die Kopfseite abflachen, da Säuglinge dazu neigten den Kopf auf dieselbe Seite zu drehen. Er sprach daher die Empfehlung aus, von Beginn an einen Säugling an das Schlafen in Bauchlage zu gewöhnen. Diese Empfehlung wurde in Krankenhäusern standardmäßig umgesetzt und von Millionen Eltern zu Hause befolgt. Möglicherweise aufgrund der Bekanntheit und Autorität von Dr. Benjamin Spock und der unbe-

streitbaren Logik seiner Behauptung wurde diese Maßnahme niemals hinterfragt und evaluiert – mit fatalen Folgen. Denn das Schlafen in Bauchlage führte zu Tausenden vermeidbaren Fällen von plötzlichem Kindstod. Erst in den 1980er-Jahren waren Belege für die schädliche Wirkung dieser Praxis verfügbar. Daraufhin wurde vor dieser Maßnahme gewarnt, sodass die Anzahl der Fälle von plötzlichem Kindstod stark abnahm [67]. Dieses Beispiel zeigt anschaulich die Bedeutung, gängige Vorgehensweisen zu hinterfragen und Beweise zu fordern. Im Rahmen der evidenzbasierten Medizin sollen wissenschaftliche Belege herangezogen werden, um neue Erkenntnisse zu erlangen und um bisher anerkannte medizinische Vorgehensweisen und Behandlungen neu zu bewerten.

James Lind, ein schottischer Schiffsarzt und Pionier der evidenzbasierten Medizin, erbrachte 1747 einen solchen wissenschaftlichen Beweis in Form einer der ersten kontrollierten klinischen Studien. Mit dieser Studie konnte er nachweisen, dass Orangen und Zitronen zur Therapie des Skorbuts wirksamer waren als die bis dahin üblichen Behandlungen (Apfelwein, Schwefelsäure, Essig, Meerwasser oder Muskatnuss) [67, 68].

Die Historie der aktuellen, internationalen Entwicklung der evidenzbasierten Medizin (EbM) begann mit dem 1972 veröffentlichten Buch „Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services“ [69] des britischen Epidemiologen Archibald Cochrane. Er kritisierte den Mangel an systematischen, wissenschaftlichen Belegen in der medizinischen Praxis und befürwortete den Einsatz randomisierter kontrollierter Studien (RCTs). Um Archie Cochrane zu würdigen, wurde die Cochrane Collaboration, ein internationales Netzwerk von Wissenschaftlern und Ärzten zur Aufarbeitung der Evidenz medizinischer Therapien, nach ihm benannt [70, 71]. Die Arbeit der Cochrane Collaboration gilt heute weltweit als Maßstab für hochwertige, aktuelle und unabhängige Informationen über die Wirksamkeit von Maßnahmen in der Gesundheitsversorgung [72].

In den 1980/90er-Jahren wurde schließlich das Konzept der *evidence-based medicine* an der McMaster Universität in Hamilton, Kanada durch die Arbeitsgruppe um David Sackett und Gordon Guyatt geprägt [68, 73]. Der Name *evidence-based medicine* wurde 1992 erstmals in einer wissenschaftlichen Zeitschrift verwendet, um dieses neue Konzept zu benennen [74]. Im Rahmen der neuen klinischen Strategie der evidenzbasierten Medizin wurde ein Vorgehen zur Herangehensweise an ein klinisches Problem definiert [75]. Dieses Vorgehen wird auch heute noch angewandt und gelehrt. Es besteht aus den folgenden fünf Schritten [73, 76]:

1. *Fragen:* Übersetzen des klinischen Problems in eine beantwortbare Frage
2. *Suchen:* Literaturrecherche nach der besten verfügbaren Evidenz, um die Frage zu beantworten
3. *Bewerten:* kritische Beurteilung der gefundenen Evidenz nach Validität (methodische Qualität/ Nähe am wahren Wert), Relevanz (Größe des Effekts) und Übertragbarkeit (Anwendbarkeit in der klinischen Praxis)
4. *Anwenden:* Umsetzen der Informationen unter Berücksichtigung der eigenen klinischen Erfahrung sowie der Situation und den Werten des Patienten
5. *Evaluieren:* Bewertung der eigenen Leistung und gegebenenfalls Anpassung des Vorgehens, um die eigene Leistung zu verbessern

Die Anwendung der evidenzbasierten Medizin in der klinischen Praxis stützt sich auf drei Säulen. Nach David Sackett et al. wird ihre Anwendung wie folgt definiert:

„Evidence based medicine is the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients. The practice of evidence based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research.“ [77]

Die drei Aspekte, die betrachtet werden müssen, beinhalten die externe Evidenz, die interne Evidenz sowie die Situation und Präferenzen des Patienten. Zum einen soll die beste verfügbare externe Evidenz verwendet werden, wobei der aktuelle Stand klinisch relevanter Forschung zu berücksichtigen ist. Nur so können neue, bessere Verfahren und Behandlungen die bisher gebräuchlichen ersetzen. Zum anderen muss die Expertise und klinische Erfahrung des Arztes bzw. Apothekers, die sogenannte interne Evidenz, einfließen. Dabei soll der individuelle Patient im Mittelpunkt stehen, dessen Werte, Bedürfnisse und Präferenzen ebenfalls berücksichtigt werden müssen [73, 77].

Neben dem Enthusiasmus, der durch die Bestrebungen um das neue Konzept der evidenzbasierten Medizin ausgelöst wurde, wurden und werden immer wieder kritische Stimmen laut, die der evidenzbasierten Medizin vorwerfen, eine starre bzw. hoch schematische „Kochbuchmedizin“ zu sein. Dieser Vorwurf impliziert, dass das Konzept mit dem Befolgen eines „Kochrezepts“ zur Patientenbehandlung vergleichbar sei. Dem setzen Sackett et al. allerdings entgegen, dass die externe Evidenz die klinische Erfahrung ergänzen, aber nicht ersetzen soll und in jedem Fall im Sinne des Patienten entschieden werden muss:

„Because it [evidence-based medicine] requires a bottom-up approach that integrates the best external evidence with individual clinical expertise and patient choice, it cannot result in slavish, cookbook approaches to individual patient care. External

clinical evidence can inform, but can never replace, individual clinical expertise and it is this expertise that decides whether the external evidence applies to the individual patient at all and, if so, how it should be integrated into a clinical decision. Similarly, any external guideline must be integrated with individual clinical expertise in deciding whether and how it matches the patient's clinical state, predicament and preferences and thus whether it should be applied.“ [77]

Evidenzbasierte Medizin ist auch nicht auf RCTs und Meta-Analysen begrenzt, wie einige Kritiker behaupten. Es soll die beste *verfügbare* Evidenz verwendet werden. Das Studiendesign muss zunächst dafür geeignet sein, die jeweilige klinische Frage zu beantworten. Bei Fragestellungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Therapien haben sich jedoch RCTs, und insbesondere systematische Übersichtsarbeiten mehrerer RCTs, als „Goldstandard“ etabliert, da sie weniger fehleranfällig sind. Es kann jedoch sein, dass RCTs nicht erforderlich sind oder nicht durchgeführt werden können. Falls keine RCTs vorhanden sind, muss die nächstbeste Evidenz verwendet werden [77].

Um zu entscheiden, welche Studientypen nach RCTs und ihrer Meta-Analysen herangezogen werden können, wurde eine Einteilung entsprechend der internen Validität und damit der Anfälligkeit für systematische Fehler vorgenommen. Das Oxford Centre for Evidence-based Medicine hat die Studientypen nach ihrem Evidenzlevel für verschiedene Fragestellungen klassifiziert. Es werden fünf Stufen unterschieden, wobei die Fehleranfälligkeit mit steigender Evidenzstufe zunimmt. In Abbildung 3 sind die Evidenzlevels für Therapiestudien dargestellt [78–80].

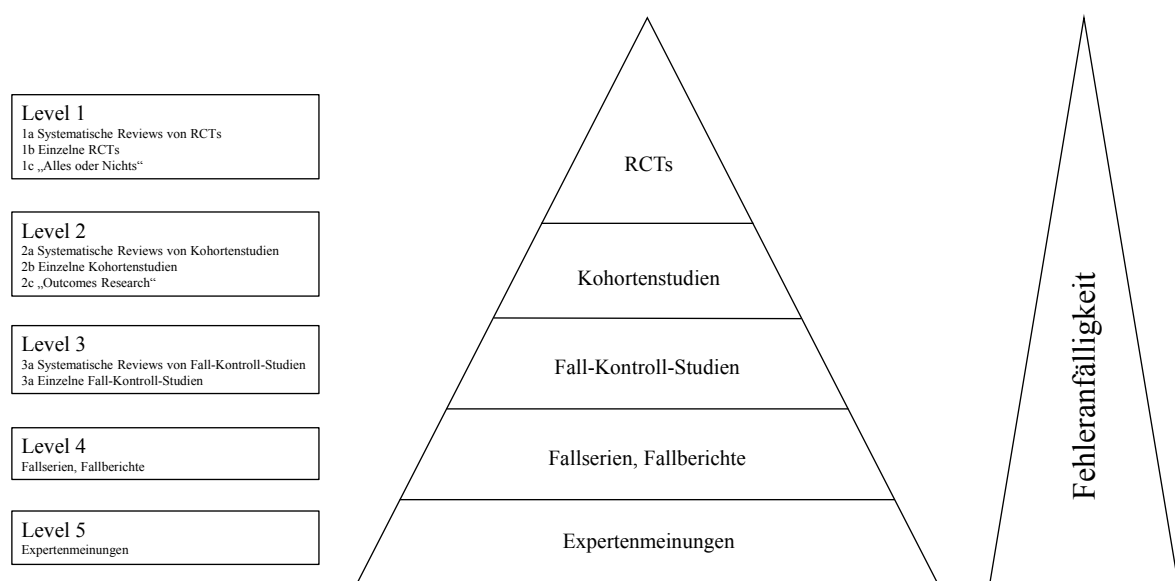


Abbildung 3. Evidenzlevels nach Studientyp für Therapiestudien und ihre Fehleranfälligkeit (modifiziert nach [78, 79])

Die evidenzbasierte Medizin ist aktuell ein bedeutendes Thema in vielen Gesundheitsbereichen. Es gibt vermehrt Workshops sowie Aus- und Weiterbildungsprogramme, in denen die Methoden der evidenzbasierten Medizin erlernt und trainiert werden können. Die evidenzbasierte Medizin gewinnt zunehmend an Bedeutung in der klinischen Praxis und bei der Leitlinienentwicklung. Auch in Zukunft wird es nötig sein, kritische Fragen zu stellen, um eingefahrene Dogmen zu hinterfragen und Forschungsdefizite zu identifizieren. Die evidenzbasierte Medizin kann somit zur Qualitätsverbesserung und -sicherung in der klinischen Praxis und Gesundheitsversorgung beitragen. Bei Entscheidungen in der Praxis bietet sie dem Arzt oder Apotheker eine Unterstützung. Die evidenzbasierte Medizin ist noch eine recht junge Disziplin und ihre positiven Effekte zeichnen sich gerade erst ab. Ihre Entwicklung wird in Zukunft noch fortschreiten und ihre Bedeutung weiter zunehmen [77, 80].

1.3.2 Evidenzbasierte Pharmazie und evidenzbasierte Selbstmedikation

Evidenzbasiertes Wissen ist eine der Voraussetzungen für eine verantwortungsvolle Beratung der Patienten in der Apotheke. Im Bereich der Selbstmedikation gibt es jedoch viel ungeprüftes Wissen, sodass Apotheker häufig mit Fehlinformationen konfrontiert werden. Man befindet sich als Apotheker sozusagen in einem „Bermuda-Vieleck des unsauberen Wissens“ [81] – umgeben von Werbeaussagen auf der Grundlage methodisch fragwürdiger Studien, Empfehlungen selbst ernannter Experten und entsprechend unzureichend oder falsch informierten Patienten. Die von der pharmazeutischen Industrie finanzierten Studien zeigen häufiger positive Ergebnisse für das eigene Medikament als unabhängig finanzierte Studien. Ursache hierfür können methodische Mängel der Studien oder das Nichtveröffentlichen negativer Studienergebnisse sein. Zudem kann die Evidenz verzerrend und irreführend dargestellt sein. Beispielsweise können Marketingaussagen getroffen werden, die sich nicht direkt aus den Daten ableiten lassen [67, 82]. Eine besondere Rolle spielen darüber hinaus die Medien, die Informationen von vermeintlichen Experten oder Ergebnisse qualitativ schlechter Studien aufgreifen und zum Teil nur selektiv publizieren. Emotionsgeladene Schlagzeilen und suggestive Begriffe können dem medizinischen Laien schaden, da sie irreführend sind und falsche Hoffnungen wecken [67, 83].

Dem gegenüber stehen evidenzbasierte Informationen auf der Basis hochwertiger klinischer Studien. Die Umsetzung solcher, wissenschaftlich gesicherter Informationen im Beratungsalltag bietet grundsätzlich die Möglichkeit, die Beratungsqualität zu verbessern. Die Beratungsleistung in Apotheken ist zwar durchaus auf einem hohen Niveau und genießt ein hohes

Ansehen in der Bevölkerung [16, 84]. Dennoch gibt es kritische Stimmen, die hier Verbesserungsbedarf sehen [85]. Dies könnte unter anderem durch eine verstärkte Berücksichtigung evidenzbasierter Informationen gelingen [86]. Eine evidenzbasierte Beratung bietet somit die Möglichkeit, die Beratungsqualität (weiter) zu verbessern. Dies stärkt die Kompetenz des Apothekers als Arzneimittelfachmann und gewährleistet die bestmögliche Therapie für den Patienten (vgl. 1.1).

Die Anwendung von Studienergebnissen in der Praxis ist allerdings mit einigen Hürden verbunden. Zum einen gibt es eine enorme Informationsflut. In der biomedizinischen Datenbank Medline (PubMed) kommen jedes Jahr schätzungsweise 20000 neue randomisierte kontrollierte Studien hinzu – Tendenz steigend (Abbildung 4). Um die relevanten Studien zu identifizieren, sind eine geeignete Recherchestrategie und eine gewisse Expertise nötig. Zudem fehlt im Apothekenalltag häufig die Zeit, eigene Literaturrecherchen zu OTC-Arzneimitteln durchzuführen. Zum anderen können weitere relevante Studien vorhanden sein, die nicht publiziert wurden. Dadurch entsteht eine Diskrepanz zwischen klinischer Forschung und klinischer Praxis. Von dem in klinischen Studien produzierten Wissen kommt nur circa die Hälfte in der Praxis bei den Nutzern an (Abbildung 5) [72, 79].

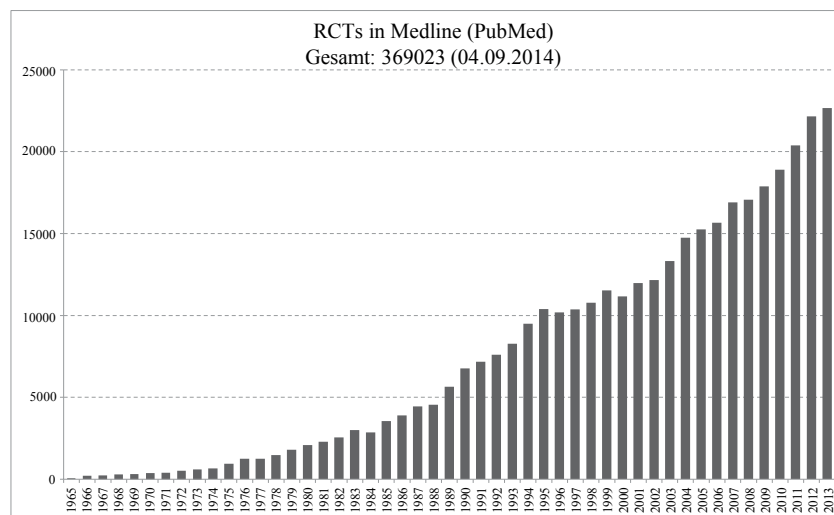


Abbildung 4. Anzahl der RCTs in Medline 1965–2013 (modifiziert nach [79])

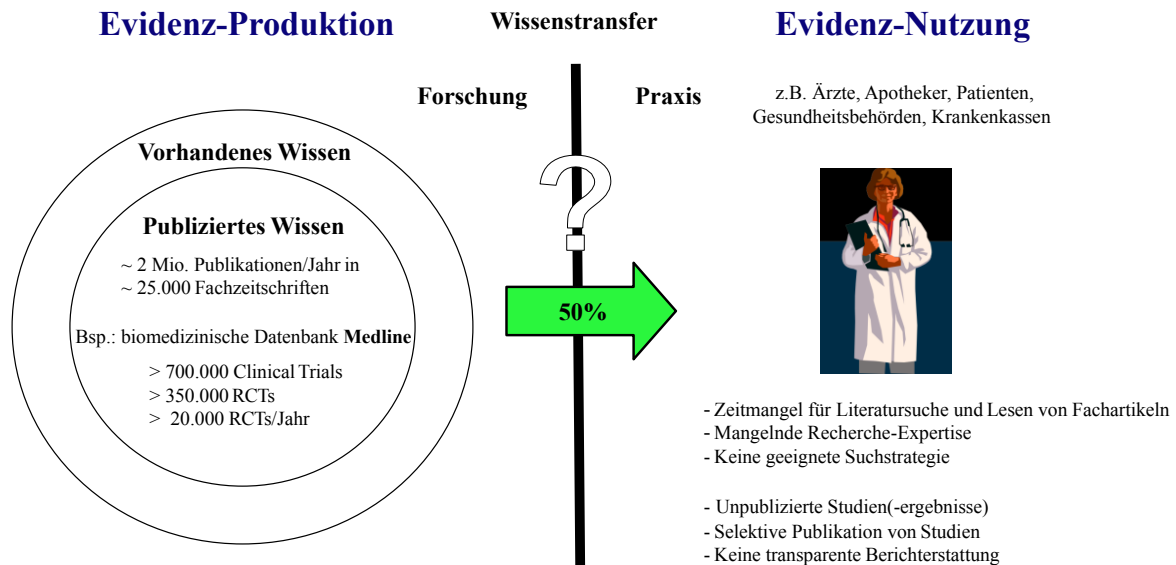


Abbildung 5. Wissenstransfer von der Forschung in die Praxis (modifiziert nach [72])

Hinzu kommt, dass im OTC-Bereich bisher nur wenige gute Studien durchgeführt wurden, sodass es hier besonders schwierig ist, die „Spreu“ vom „Weizen“ zu trennen und die relevanten Studien aufzufinden und zu identifizieren. Bisher gibt es nur wenige Hilfestellungen für die Praxis in Form systematisch evaluierter Aufarbeitung der vorhandenen Studiendaten, wie systematische Übersichtsarbeiten oder Leitlinien. Im Bereich der Phytotherapie ist allerdings seit einigen Jahren die positive Entwicklung hin zu einer verstärkten klinischen Forschung zu verzeichnen, sodass die Zahl der randomisierten kontrollierten Studien hier stetig zunimmt. Dennoch ist die Nennung von Phytopharmaka in Leitlinien eher die Ausnahme [87, 88].

Aktuelle Entwicklungen und Entscheidungen spiegeln die zunehmende Bedeutung evidenzbasierter Methoden in der Pharmazie wider und zeigen den Bedarf an nützlichen Hilfestellungen für die evidenzbasierten Beratung in der Selbstmedikation auf. Beispielsweise wurde auf dem Deutschen Apothekertag 2014 in München das Perspektivpapier „Apotheke 2030“ verabschiedet, in dem es heißt: „Die öffentlichen Apotheken versorgen ihre Patienten individuell und grundsätzlich evidenzbasiert.“ [89] In diesem Zusammenhang besteht der Wunsch der Apothekerschaft, die evidenzbasierte Beratung in der Selbstmedikation zu fördern. Ein entsprechender Antrag wurde auf dem Apothekertag gestellt und mehrheitlich angenommen. In diesem Antrag wurde Folgendes gefordert:

„Die Hauptversammlung der Deutschen Apothekerinnen und Apotheker spricht sich dafür aus, dass für die in der Selbstmedikation am häufigsten abgegebenen OTC-

Arzneimittel die Evidenz zu Nutzen und Schaden aufgearbeitet wird und die Ergebnisse in geeigneter, praxistauglicher Form der Apothekerschaft zur Verfügung gestellt werden. Die Aufgabe wird ggf. federführend an die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) als eine dafür besonders qualifizierte Organisation der Apothekerschaft vergeben.“ [90]

Hier besteht also Konsens, dass die Beratung des Apothekers im Bereich der Selbstmedikation – über die Fachkompetenz und die eigene Erfahrung hinaus – durch systematisch erfasste externe Evidenz zur Wirksamkeit und den Risiken von OTC-Arzneimitteln gestützt werden soll.

Zum Thema evidenzbasierte Beratung in der Selbstmedikation existieren durchaus unterschiedliche Standpunkte. Bei den Diskussionen ist erkennbar, dass einzelne Kritiker die evidenzbasierte Medizin bzw. Pharmazie noch missverstehen und mit „Kochbuchmedizin“, respektive dem einheitlichen und starren Befolgen von Empfehlungen, gleichsetzen (vgl. 1.3.1). Sie befürchten, dass eine evidenzbasierte Selbstmedikation eine Begrenzung der Produktvielfalt und eine Einschränkung der Kompetenz des Apothekers zur Folge habe [91]. Dies ist jedoch ausdrücklich nicht der Fall, denn evidenzbasierte Medizin bzw. Selbstmedikation geht über die reine Betrachtung der Datenlage hinaus. Entsprechend der unter 1.3.1 genannten Definition von David Sackett et al. sollten auch bei der Beratung in der Selbstmedikation die drei Säulen der evidenzbasierten Medizin Beachtung finden, nämlich die externe Evidenz, die interne Evidenz sowie Patientenpräferenzen. Zunächst müssen, wie im Antrag gefordert, evidenzbasierte Daten nach wissenschaftlichen Kriterien aufgearbeitet werden und in einer für die Berufspraxis geeigneten Form bereitstehen. Dadurch wäre die externe Evidenz und somit ein wichtiger Aspekt der evidenzbasierten Beratung in öffentlichen Apotheken berücksichtigt. Zusätzlich müssen diese Informationen mit der klinischen Erfahrung des Apothekers (interne Evidenz) und der individuellen Situation und den Präferenzen des Patienten abgestimmt und in die Beratungspraxis integriert werden. Hierbei ist in besonderem Maße die Kompetenz des Apothekers gefragt. Darüber hinaus nimmt der Apotheker, wie unter 1.1 erläutert, bei der Beratung in der Selbstmedikation eine wichtige Lotsen- und Kontrollfunktion ein, da er zusätzlich wesentliche Gesichtspunkte der Arzneimitteltherapiesicherheit einbezieht. Um all diese Aspekte zu berücksichtigen, ist die Rolle des Apothekers unverzichtbar.

1.4 Bestehende Systeme zur Bewertung von OTC-Arzneimitteln

Für verschreibungspflichtige Arzneimittel sind Bewertungen nach den Standards der evidenzbasierten Medizin weit verbreitet und sogar gesetzlich vorgesehen. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), dessen gesetzliche Grundlage im Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) verankert ist, führt unter anderem Bewertungen des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen entsprechend § 35a SGB V durch [92]. Diese evidenzbasierten Nutzenbewertungen sollen den Ärzten künftig in Form eines Software-gestützten Arztinformationssystems zur Verfügung stehen [93].

Im Gegensatz dazu fehlen für OTC-Arzneimittel etablierte und wissenschaftlich fundierte Bewertungssysteme für die Apotheke. Wie eingangs unter 1.3.2 erläutert, nehmen hingegen die Medien eine nicht zu unterschätzende Rolle ein, wodurch es zu verzerrten Darstellungen kommen kann. Denn Bewertungen, die in der Laienpresse veröffentlicht werden und nur auf der Meinung einzelner Experten beruhen, entziehen sich häufig jeglichen wissenschaftlichen und evidenzbasierten Grundlagen [94, 95].

Daneben gibt es nur sehr wenige relevante evidenzbasierte Bewertungen für OTC-Arzneimittel, die jedoch verschiedene Nachteile aufweisen. Das Loseblattwerk „Selbstbehandlung. Beratung in der Apotheke“ [6] ist eher als Beratungsleitfaden und weniger als Entscheidungshilfe bei der evidenzbasierten Auswahl von OTC-Arzneimitteln zu verstehen. Der Aufbau ist an die Leitlinie der BAK „Information und Beratung des Patienten bei der Abgabe von Arzneimitteln – Selbstmedikation“ [19] angelehnt. Für die jeweilige Indikation ist zwar auch ein Abschnitt zu Arzneimittlempfehlungen enthalten, in dem kurz auf die Wirksamkeit der Substanzen entsprechend der Studienlage eingegangen wird, jedoch werden keine Bewertungen vorgenommen und es fehlen konkrete Studiendaten und Referenzen.

Das Buch „Evidenzbasierte Selbstmedikation“ [96] bietet für die jeweilige Indikation zunächst einen Überblick zur Erkrankung und den therapeutischen Maßnahmen. Es erfolgt eine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der OTC-Wirkstoffe anhand eines 5-Punktescores. Der Bewertungsprozess ist allerdings wenig transparent und die Punktezuteilung ist nicht nach einheitlich definierten, objektiven Kriterien nachzuvollziehen. Im Rahmen der Bewertung fehlen konkrete Referenzen und der Bezug zu den Daten aus klinischen Studien.

Der Klassiker „Bittere Pillen“ [97] enthält Bewertungen zu rezeptpflichtigen und rezeptfreien Arzneimitteln. Stiftung Warentest bewertet OTC-Präparate in dem „Handbuch Rezeptfreie Medikamente“ [98]. In dem Buch „Medikamente im Test“ [99] werden neben rezeptfreien Präparaten auch rezeptpflichtige Arzneimittel von Stiftung Warentest bewertet. Auch in diesen Werken sind zu jeder Indikation zunächst allgemeine Informationen zu der jeweiligen Erkrankung und den Behandlungsmöglichkeiten angegeben. Sie richten sich jedoch nicht an das pharmazeutische Personal, sondern an die Patienten. Die Bewertung der Wirkstoffe einer Indikation erfolgt in dem „Handbuch Rezeptfreie Medikamente“ entsprechend der vier Kategorien „geeignet“, „auch geeignet“, „mit Einschränkung geeignet“ oder „wenig geeignet“. In dem Buch „Medikamente im Test“ werden die gleichen Kategorien verwendet. Die Beurteilungen werden hier zusätzlich mit Ampelfarben visualisiert. Bei dem Werk „Bittere Pillen“ werden Empfehlungen entsprechend der Einteilung „therapeutisch zweckmäßig“, „zweckmäßig“, „möglicherweise zweckmäßig“, „wenig zweckmäßig“ oder „abzuraten“ ausgesprochen. Die Einstufungen sind jeweils aufgrund fehlender Literaturangaben nicht transparent und nicht nach objektivierbaren Kriterien mit Bezug zu Studienergebnissen nachvollziehbar.

Die oben genannten Bücher bieten zum einen den Vorteil, dass sie für die verschiedenen Indikationen einen Gesamtüberblick über die jeweiligen Erkrankungen, Grenzen der Selbstmedikation und mögliche Therapieoptionen bieten. Zum anderen sind die Bewertungen der Wirkstoffe knapp und übersichtlich dargestellt. Nachteilig ist, dass die Beurteilungen nicht transparent sind. Die Bewertungskriterien werden zwar eingangs genannt, jedoch werden Bewertungsprozess und Zustandekommen der Ergebnisse nicht nachvollziehbar dargestellt. Im Rahmen der Beurteilungen der einzelnen Wirkstoffe fehlen darüber hinaus die konkreten Referenzen und Daten der Studien. Zudem sind die recht umfangreichen Bücher nur schwer in der Beratungspraxis einsetzbar. Da Aktualisierungen nur durch neue, überarbeitete Auflagen oder Ergänzungslieferungen möglich sind, können die Angaben in den Publikationen schnell veraltet sein.

Einen etwas anderen Ansatz verfolgte die in der Pharmazeutischen Zeitung (PZ) erschienene Artikelserie „Evidenzbasierte Selbstmedikation“ [100–105]. Einmal im Monat wurde eine konkrete Fragestellung aus der Selbstmedikation aufgegriffen und die beste verfügbare Evidenz näher beleuchtet. Anhand der ausgewählten Fragestellungen wurde die Anwendung evidenzbasierter Methoden dem Leser näher gebracht. Hierin besteht zugleich der Vorteil

dieser Artikelserie, denn das methodische Vorgehen entspricht den Standards der evidenzbasierten Medizin und die Darlegung dieser Methoden ermöglicht eine hohe Transparenz. Allerdings wurde nur die Evidenz zu einzelnen, punktuellen Fragestellungen und nicht zu kompletten Indikationsbereichen aufgearbeitet. Somit ist keine umfassende, vergleichende und übersichtliche Darstellung gegeben. Darüber hinaus ist ein einfacher Zugriff in der Praxis nicht gewährleistet, da die Ergebnisse nicht gebündelt zur Verfügung stehen und daher ein schnelles Nachschlagen kaum möglich ist. Ein weiterer Kritikpunkt ist die Einstellung der Serie durch die PZ nach nur sechs Folgen aufgrund möglicher finanzieller Interessenkonflikte [106].

Ein ähnliches Ziel verfolgt der Newsletter „Evinews“ [107], durch den primär Grundlagen der evidenzbasierten Medizin vermittelt werden. Ausgewählte systematische Übersichtsarbeiten (z. B. Cochrane-Reviews) oder andere Aufarbeitungen der Evidenzlage werden vorgestellt, wodurch die Studienlage einzelner Wirkstoffe exemplarisch dargestellt wird. Gegenstand des Newsletters sind zusätzlich bestimmte Aspekte oder Begrifflichkeiten der evidenzbasierten Medizin, die näher erläutert werden. Der Vorteil des Newsletter besteht in der Vermittlung von evidenzbasiertem Hintergrundwissen, welches im Umgang mit Studiendaten und für das evidenzbasierte Arbeiten in der Apotheke wichtig ist. Hingegen bietet der Newsletter keine systematische, strukturierte und übersichtliche Darstellung eines gesamten Indikationsbereiches der Selbstmedikation. Die Autoren beanspruchen mit dem Newsletter den Forderungen des Antrages zur Förderung der evidenzbasierten Beratung in der Selbstmedikation vom Apothekertag 2014 nachzukommen [108, 109] (vgl. 1.3.2). Die Antragsteller sehen in dem Newsletter zwar eine gute Fortbildungsmöglichkeit, sind mit der Umsetzung jedoch nicht zufrieden, da die Kernforderung eines einfachen Zugangs zu den Studiendaten nicht erfüllt wurde [110].

Sowohl die Artikelserie als auch der Newsletter sind also weniger als Bewertungssysteme für OTC-Arzneimittel, sondern eher als Fortbildungsmöglichkeiten zu evidenzbasierten Grundlagen und Methoden zu verstehen. Gleichzeitig werden detaillierte evidenzbasierte Informationen zur Verfügung gestellt. Von Nachteil ist, dass eine übersichtliche, strukturierte und vergleichende Darstellung gesamter Indikationsbereiche fehlt, da nur exemplarische Fragestellung beleuchtet oder ausgewählte Reviews vorgestellt werden. Zudem gestaltet es sich schwierig, die zur Verfügung gestellten Informationen in der Praxis anzuwenden, da ein einfacher Zugriff nicht gewährleistet ist.

Neben dem Erlernen und Anwenden evidenzbasierter Methoden bietet daher ein Bewertungssystem für OTC-Arzneimittel im Apothekenalltag eine sehr nützliche und zeitsparende Hilfestellung. Ein an der Universität Marburg entwickeltes Bewertungssystem für OTC-Arzneimittel [111–113] versucht die Nachteile bisheriger Bewertungssysteme auszugleichen. Es ermöglicht eine methodisch strukturierte Herangehensweise unter Verwendung des Analytischen Hierarchieprozesses (AHP) (vgl. 2.1.1), um OTC-Arzneimittel anhand der verfügbaren Evidenz zu bewerten und vergleichend einzuordnen. Darüber hinaus ist es durch Angabe von Studienreferenzen wissenschaftlich begründet und transparenter als bisherige Bewertungssysteme. Dennoch besteht bezüglich Transparenz und Nachvollziehbarkeit weiterhin Verbesserungsbedarf. Die finalen Ergebnisse der Beurteilungen sind in Form eines Ampelschemas prägnant dargestellt und dadurch schnell erfassbar, jedoch ist das Zustandekommen der Ergebnisse für den Anwender nicht ohne weiteres ersichtlich und die Referenzen und Studiendaten sind nicht leicht zugänglich. Für den Anwender wäre es wünschenswert, auf nähere Erläuterungen zur Datenbasis und zum Bewertungsalgorithmus zurückgreifen zu können. Das Bewertungssystem beinhaltet unter anderem die Auswertung klinischer Studien, es sollten jedoch die Grundsätze der evidenzbasierten Medizin im Rahmen des methodischen Vorgehens und der Auswertung der Studien verstärkt Berücksichtigung finden. In diesem Zusammenhang ist die Beurteilung der Qualität der eingeschlossenen Studien von zentraler Bedeutung, die in diesem Bewertungssystem hingegen nicht enthalten ist. Zudem sollte eindeutiger unterschieden werden, ob die Wirksamkeit einer Substanz als gering eingestuft wird oder keine Evidenz vorhanden ist. Denn das Fehlen eines Wirksamkeitsnachweises ist nicht zwangsläufig gleichbedeutend mit Unwirksamkeit. In die Bewertung der Wirksamkeit sind neben den Studiendaten Angaben aus Leitlinien eingeflossen. Hier besteht jedoch das Problem, dass Daten aus RCTs mehrfach einbezogen werden, indem zum einen die Originalpublikationen und zum anderen die auf diese Studien gestützten Leitlinienempfehlungen berücksichtigt werden. Zur Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurden die jeweiligen Fachinformationen ausgewertet, was aufgrund gesetzlicher Vorgaben und des rechtlichen Charakters dieser Dokumente [114] mit verschiedenen Nachteilen verbunden ist (vgl. 4.2.2). Daten aus Studien wurden hierbei jedoch nicht berücksichtigt. Darüber hinaus könnten die Stärken des AHP besser genutzt werden, um weitere Aspekte zu integrieren. Die verstärkte Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte (z. B. Lebensqualität) oder die Integration von Experten- und Patientenpräferenzen sind weitere Möglichkeiten das bestehende System auszubauen [111, 115].

Es besteht weiterhin ein großer Bedarf eines interessenunabhängigen, wissenschaftlich fundierten und evidenzbasierten Bewertungssystems für OTC-Arzneimittel, das eine übersichtliche und transparente Darstellung der Ergebnisse gewährleistet. Die Darlegung der bisher verfügbaren OTC-Bewertungssysteme oder evidenzbasierten Beurteilungen von OTC-Arzneimitteln verdeutlicht die Notwendigkeit eines Systems, das eine schnell erfassbare evidenzbasierte Bewertung von OTC-Arzneimitteln erlaubt und gleichzeitig dem Anwender die zugrundeliegenden Informationen und Daten zur Verfügung stellt. Insbesondere die Verbesserung der Transparenz, die Beurteilung der Studienqualität und die Berücksichtigung von Patientenpräferenzen wurden bislang nur unzureichend adressiert. Zudem erfüllt keines der vorgestellten Systeme die Anforderungen einer praxistauglichen Hilfestellung für die evidenzbasierte Beratung in der Selbstmedikation, wie sie auf dem Deutschen Apothekertag 2014 gefordert wurde (vgl. 1.3.2).

1.5 Ziele der Arbeit

Die Förderung der evidenzbasierten Beratung in der Selbstmedikation durch ein Bewertungs- und Informationssystem für OTC-Arzneimittel ist ein Forschungsgebiet mit hoher Relevanz und Aktualität. Die Selbstmedikation bietet zahlreiche Chancen und Vorteile für Patienten, Apotheker und Gesellschaft, wobei der Beratung durch den Apotheker eine zentrale Rolle zukommt, um eine sichere und wirksame Selbstmedikation zu gewährleisten (vgl. 1.1). Ferner gewinnen die Methoden der evidenzbasierten Medizin in der Pharmazie zunehmend an Bedeutung. Im Bereich der Selbstmedikation gibt es hingegen viel ungeprüftes Wissen und in der täglichen Praxis in der Offizin ist eine evidenzbasierte Bewertung von OTC-Arzneimitteln nur schwer umsetzbar, da systematische Literaturrecherchen nicht durchgeführt werden können, Originalpublikationen nicht zugänglich sind und dafür notwendige zeitliche Ressourcen nicht zur Verfügung stehen. Der Ruf nach entsprechenden Hilfestellungen und einer wissenschaftlichen Aufarbeitung der Selbstmedikation als Grundlage für eine evidenzbasierte Auswahl von OTC-Arzneimitteln ist in den letzten Jahren immer lauter geworden und zuletzt im Rahmen der Leitbilddiskussion in einem entsprechenden Antrag auf dem Apothekertag 2014 formuliert worden (vgl. 1.3.2). Die Notwendigkeit des vorliegenden Projektes wird deutlich angesichts einer bis heute ausgebliebenen adäquaten

Umsetzung dieser Forderungen. Bislang existiert kein geeignetes, wissenschaftlich abgesichertes und praxistaugliches Bewertungs- und Informationssystem zur Unterstützung der evidenzbasierten Beratung in der Selbstmedikation (vgl. 1.4).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, ein entsprechendes wissenschaftlich fundiertes, evidenzbasiertes Bewertungs- und Informationssystem für OTC-Arzneimittel zu erstellen. Da das an der Universität Marburg entwickelte Bewertungssystem [111] einen geeigneten methodischen Ansatz für die Strukturierung eines solchen Systems enthält, sollte die Methodik des AHP beibehalten und darauf aufbauend das Bewertungssystem weiterentwickelt werden. Ein solches Bewertungssystem sollte jedoch nicht nur die Ergebnisse der Beurteilungen übersichtlich und schnell erfassbar darstellen sowie eine vergleichende Einordnung verschiedener OTC-Arzneimittel ermöglichen, sondern auch die zugrundeliegenden Studiendaten in wissenschaftlich aufgearbeiteter Form zugänglich machen. Ein wesentliches Ziel war es daher, eine transparente Darstellung der Datenbasis zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von OTC-Wirkstoffen und damit eine bessere Nachvollziehbarkeit des Zustandekommens der Ergebnisse zu gewährleisten. Eine weitere bedeutsame Anforderung ist die Berücksichtigung der Studienqualität. Dies ist essentiell, um mögliche Verzerrungen der Beurteilungen zu verhindern. Zudem sollte es einfacher möglich sein, Patientenpräferenzen bei der Auswahl eines OTC-Wirkstoffs zu integrieren.

Neben der Forderung der Aufarbeitung der Evidenz zu OTC-Wirkstoffen besteht von Seiten der Apotheker der Wunsch einer praxistauglichen Bereitstellung dieser Ergebnisse. Ein weiteres Ziel war es, einen einfachen Zugang zu den Ergebnissen zu ermöglichen und damit die Anwendbarkeit in der Praxis zu verbessern.

In der Selbstmedikation stellt die Migräne eine bedeutende Indikation mit hoher Praxisrelevanz dar. Daher sollte das Bewertungs- und Informationssystem anhand dieser Indikation erarbeitet und dargestellt werden (vgl. 1.2).

Im Kontext der evidenzbasierten Beratung in der Selbstmedikation sollte auch hervorgehoben werden, welche Ziele nicht mit dem Projekt verfolgt werden. Eine praxistaugliche Bereitstellung der Datenlage zu OTC-Arzneimitteln soll primär die externe Evidenz verfügbar und anwendbar machen. Eine evidenzbasierte Beratung geht allerdings darüber hinaus und hier ist die Kompetenz des Apothekers gefragt, um die externe Evidenz mit den eigenen Erfahrungen (interne Evidenz) und der individuellen Situation und den Präferenzen des Patienten abzustimmen und in die Beratungspraxis zu integrieren. Es soll ausdrücklich nicht

zu einer Einschränkung der Kompetenz des Apothekers oder zu einer Restriktion der Produktvielfalt kommen. Das System ist als Hilfestellung zu verstehen, um eine evidenzbasierte Wirkstoffauswahl zu unterstützen und ggf. weitere Recherchen durchzuführen. Es soll keine Leitlinie sein oder gar Produktempfehlungen beinhalten. Da das System eine Entscheidungshilfe für die Wirkstoffauswahl nach Wirksamkeits- und Verträglichkeitsaspekten darstellen soll, ist die Funktion des Apothekers weiterhin unentbehrlich, um alle sicherheitsrelevanten Aspekte entsprechend der BAK-Leitlinie [19] zu berücksichtigen.

Langfristig soll das Projekt zu einer verstärkten Umsetzung evidenzbasierten Wissens in der Beratungspraxis beitragen, wodurch die Beratungsqualität in Apotheken weiter verbessert werden kann (vgl. 1.3.2). Schließlich soll dadurch die beste Therapie für den Patienten ermöglicht und die Rolle des Apothekers als Arzneimittelexperte gestärkt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Methoden der Entscheidungstheorie

Sowohl Einzelpersonen als auch Organisationen oder Unternehmen müssen täglich Entscheidungen treffen. Daher hat das Formulieren und Lösen von Entscheidungsproblemen für viele wissenschaftliche Disziplinen eine zentrale Bedeutung, sodass sich die Entscheidungstheorie als interdisziplinärer Forschungsgegenstand entwickelt hat. Die Entscheidungstheorie befasst sich systematisch mit dem Entscheidungsverhalten von Individuen und Gruppen. Man unterscheidet die deskriptive und präskriptive (oder normative) Entscheidungstheorie. Die deskriptive Entscheidungstheorie untersucht, wie Entscheidungen in der Realität getroffen werden. Dadurch sollen Entscheidungen prognostiziert und gesteuert werden können. Die präskriptive (oder normative) Entscheidungstheorie will zeigen, wie rationale Entscheidungen getroffen werden können. Um ein Entscheidungsproblem zu lösen, müssen unterschiedliche, zum Teil konträre Zielgrößen (Kriterien, Zielvariablen, Determinanten) und mehrere einander ausschließende Handlungsalternativen (Alternativen, Lösungsoptionen) in Betracht gezogen werden. In komplexen Entscheidungssituationen kann der Entscheider jedoch nur eine gewisse Anzahl an Aspekten berücksichtigen. Um solche komplexen, multikriteriellen Entscheidungsprobleme zu unterstützen, wurden Modelle und Methoden, wie die Nutzwertanalyse (NWA) oder der Analytische Hierarchieprozess (AHP) entwickelt [116].

2.1.1 Der Analytische Hierarchieprozess

Der *Analytic Hierarchy Process* oder Analytische Hierarchieprozess (AHP) ist eine Methode aus der präskriptiven Entscheidungstheorie, um vielschichtige Entscheidungsprobleme zu unterstützen und zu lösen. Er bietet einen systematischen Ansatz, um den Entscheidungsprozess zu strukturieren und nachvollziehbar darzustellen. Komplexe Entscheidungen sollen damit vereinfacht und rationaler getroffen werden. Die Methode wurde bereits in den 1970er-Jahren von dem Mathematiker Thomas L. Saaty entwickelt [117]. Sie findet seither eine breite Anwendung in verschiedenen Bereichen [118–120]. Auch im medizinischen Bereich kommt der AHP zum Einsatz. Durch Dolan et al. fand er 1989 Eingang in das Gesundheitswesen [121, 122]. In Deutschland wird der AHP bislang nicht umfassend eingesetzt,

wird aber seit kurzem als Methode zur Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen diskutiert [92, 123–125].

Wenn Entscheidungsprobleme durch logisches analytisches Denken gelöst werden sollen, können nach Saaty drei Prinzipien unterschieden werden: das Prinzip der hierarchischen Strukturierung (dies bedeutet, dass das Problem in seine einzelnen Elemente zerlegt und in einer Hierarchie dargestellt wird), das Prinzip der Festlegung von Prioritäten (wodurch die Elemente nach ihrer relativen Wichtigkeit eingestuft werden) und das Prinzip der logischen Konsistenz (hiermit soll sichergestellt werden, dass die Elemente logisch geordnet und konsistent gewichtet wurden). Diese Prinzipien liegen dem AHP zugrunde. Folglich lassen sich daraus die Bezeichnungen „analytisch“ und „hierarchisch“ für diese Methode herleiten und begründen. Der AHP wird zudem als „Prozess“ gesehen, da es sich um ein schrittweises, iteratives Vorgehen handelt [126].

Die einzelnen Schritte des AHP sollen im Folgenden näher erläutert werden. Hierfür werden die unten aufgeführten Abschnitte des Prozesses genauer betrachtet.

1. Erstellen der Hierarchie
2. Bestimmung der Prioritäten der Kriterien
3. Bestimmung der Prioritäten der Alternativen
4. Berechnung der Gesamthierarchie

Erstellen der Hierarchie

Der erste Schritt des AHP besteht darin, das Entscheidungsproblem zu definieren. Hierfür sollten alle wichtigen Aspekte zur Lösung des Problems in Betracht gezogen werden. Daraufhin wird das Entscheidungsproblem in einer Hierarchie strukturiert. Dazu bestimmt man sowohl das übergeordnete *Ziel* als auch die relevanten *Kriterien*, die zum Erreichen des Ziels von Bedeutung sind, sowie die zur Verfügung stehenden *Alternativen*, zwischen denen zur Lösung des Problems eine Auswahl getroffen werden muss. Falls erforderlich können die Kriterien zur weiteren Differenzierung auf einer zusätzlichen Ebene in Subkriterien unterteilt werden. Die Anzahl der Elemente einer Ebenen liegt in der Regel zwischen fünf und neun. Bezüglich der Anzahl der Ebenen gibt es hingegen keine Begrenzung, sodass detaillierte Informationen zum Entscheidungsproblem einbezogen werden können. Auf diese Weise wird ein Entscheidungsproblem in seine einzelnen Bestandteile zerlegt. Die Elemente

werden gleichzeitig in einem Gesamtkontext und in ihren Beziehungen zueinander dargestellt. Dies bietet eine Hilfestellung, um komplexe Entscheidungen zu vereinfachen. Eine AHP-Hierarchie ist zudem flexibel, sodass jederzeit Anpassungen vorgenommen werden können [119, 126, 127]. Abbildung 6 zeigt eine exemplarische AHP-Hierarchie, die für die Entscheidungsfindung im Rahmen eines Hauskaufs erstellt wurde. Hier stellt das Ziel die Zufriedenheit mit einem Haus dar; die Kriterien für die Entscheidung sind unter anderem die Größe des Hauses oder die Finanzierung; als Alternativen stehen die verschiedenen zum Kauf angebotenen Häuser zur Verfügung [127].

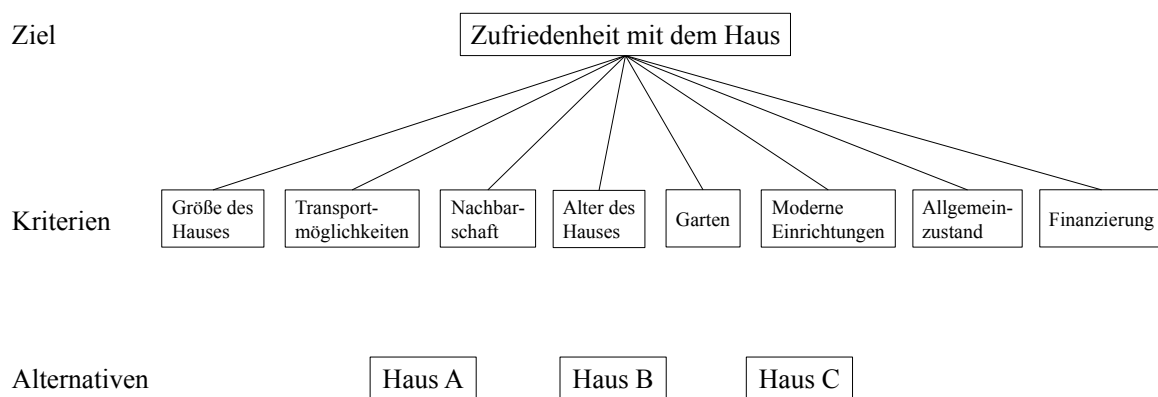


Abbildung 6. AHP-Hierarchie „Hauskauf“ (modifiziert nach [127])

Bestimmung der Prioritäten der Kriterien

Nachdem die AHP-Hierarchie erstellt wurde, muss die relative Wichtigkeit der (Sub-)Kriterien bestimmt werden. Hierfür werden die Kriterien in Bezug auf das Ziel paarweise miteinander verglichen. Falls Subkriterien vorliegen, werden diese in Bezug auf das übergeordnete Kriterium paarweise miteinander verglichen. Durch Paarvergleiche kann sich der Entscheider auf einzelne Beurteilung konzentrieren ohne weitere Elemente oder Kriterien berücksichtigen zu müssen, sodass fundierte Entscheidungen getroffen werden können. Im Rahmen der paarweisen Vergleiche werden die unterschiedlichen Bedeutungen anhand einer 9-stufigen Skala gemessen. Die Bedeutung der Zahlenwerte der 9-stufigen Beurteilungsskala ist in Tabelle 3 erläutert. In Abbildung 7 sind exemplarische drei Paarvergleiche für das Beispiel des Hauskaufs angegeben [119, 126, 127].

Tabelle 3. Beurteilungsskala für Paarvergleiche (modifiziert nach [119, 126, 127])

Skalenwerte	Definition	Erklärung
1	Gleiche Bedeutung	Beide Elemente tragen gleichermaßen zum Ziel bei bzw. haben die gleiche Bedeutung in Bezug auf das übergeordnete Element.
3	Etwas größere Bedeutung	Durch Erfahrung und Wertung wird ein Element gegenüber einem anderen etwas bevorzugt.
5	Wesentlich oder viel größere Bedeutung	Durch Erfahrung und Wertung wird ein Element gegenüber einem anderen stark bevorzugt.
7	Sehr viel größere Bedeutung	Ein Element wird sehr stark bevorzugt und die Dominanz wurde in der Praxis gezeigt.
9	Absolut größere Bedeutung	Ein Element ist absolut dominierend und hierfür existieren bestmögliche Belege.
2, 4, 6, 8	Zwischenwerte	Zwischenwerte können gewählt werden, falls Kompromisse zwischen zwei Skalenwerten nötig sind.
$\frac{1}{2}, \frac{1}{3}, \frac{1}{4}, \frac{1}{5}, \frac{1}{6}, \frac{1}{7}, \frac{1}{8}, \frac{1}{9}$	Kehrwerte	Wenn dem Vergleich von Element i mit Element j ein oben definierter Wert zugewiesen wird, dann wird dem Vergleich von Element j mit Element i der Kehrwert zugewiesen.

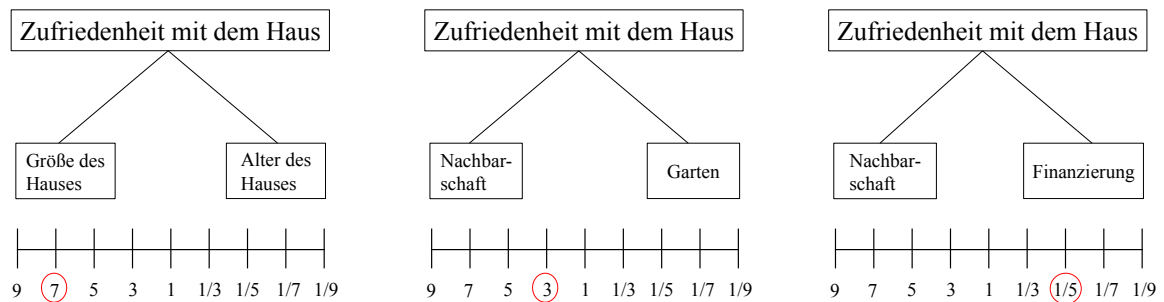


Abbildung 7. Paarvergleiche (modifiziert nach [127])

Die Ergebnisse aller Paarvergleiche werden in Form einer Matrix zusammengefasst. Eine allgemeine Form einer solchen Matrix ist mit Evaluationsmatrix A in Formel 1 gegeben. Tabelle 4 stellt eine Evaluationsmatrix für das oben genannte Beispiel des Hauskaufs dar. In der linken Spalte der Matrix steht das erste Element eines Paarvergleichs (A_i), in der oberen Zeile befindet sich das zweite Element des Paarvergleichs (A_j). An der jeweiligen Stelle in der Matrix wird der ermittelte Wert der Beurteilungsskala eingetragen (a_{ij}). Für den Vergleich des zweiten Elements mit dem ersten Element, wird an der entsprechenden Stelle in

der Matrix der Kehrwert notiert ($a_{ji} = 1/a_{ij}$). Die Diagonale der Matrix enthält an jeder Stelle den Wert 1, da hier identische Elemente miteinander verglichen werden [119, 126, 127].

$$A = \begin{matrix} & A_1 & \dots & A_n \\ \begin{matrix} A_1 \\ \vdots \\ A_n \end{matrix} & \begin{pmatrix} a_{11} & \dots & a_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & \dots & a_{nn} \end{pmatrix} \end{matrix}$$

Formel 1. Evaluationsmatrix A mit n Elementen

Tabelle 4. Evaluationsmatrix „Hauskauf“ (modifiziert nach [127])

Zufriedenheit mit dem Haus	Größe des Hauses	Transportmöglichkeiten	Nachbarschaft	Alter des Hauses	Garten	Moderne Einrichtungen	Allgemeinzustand	Finanzierung	Prioritätenvektor
Größe des Hauses	1	5	3	7	6	6	1/3	1/4	0,173
Transportmöglichkeiten	1/5	1	1/3	5	3	3	1/5	1/7	0,054
Nachbarschaft	1/3	3	1	6	3	4	6	1/5	0,188
Alter des Hauses	1/7	1/5	1/6	1	1/3	1/4	1/7	1/8	0,018
Garten	1/6	1/3	1/3	3	1	1/2	1/5	1/6	0,031
Moderne Einrichtungen	1/6	1/3	1/4	4	2	1	1/5	1/6	0,036
Allgemeinzustand	3	5	1/6	7	5	5	1	1/2	0,167
Finanzierung	4	7	5	8	6	6	2	1	0,333

Anmerkungen. $\lambda_{\max} = 9,669$; CI = 0,238; CR = 0,169

Um die relative Wichtigkeit bzw. Prioritäten der Kriterien im Gesamtzusammenhang zu bestimmen, müssen die Ergebnisse der einzelnen paarweisen Vergleiche zusammengeführt werden. Der AHP bietet ein mathematisches Verfahren zur Berechnung der Prioritäten, indem ein sogenannter *Prioritätenvektor* ermittelt wird, der Prozentwerte für die Kriterien angibt (vgl. Tabelle 4). Für die Ermittlung des Prioritätenvektors existieren verschiedene Näherungsverfahren [126]. Die exakte Berechnung erfolgt über die Lösung des Eigenwertproblems der Matrix (Formel 2) [127, 128]. Dabei stellt A eine quadratische Matrix vom Typ (n, n) dar. Zur Lösung des Eigenwertproblems muss eine Zahl λ und ein dazugehöriger Vektor \vec{x} ($\neq 0$) gefunden werden, sodass folgende Gleichung erfüllt ist:

$$A\vec{x} = \lambda\vec{x}$$

Formel 2. Eigenwertproblem der Matrix A

Die Zahl λ heißt Eigenwert, wobei λ eine komplexe oder reelle Zahl ist. Der Vektor \vec{x} heißt Eigenvektor, wobei auch $c\vec{x}$ (c ist eine reelle Zahl ungleich 0) ein Eigenvektor ist. Nach Umformung erhält man folgende Gleichung, wobei E eine Einheitsmatrix darstellt:

$$(A - \lambda E)\vec{x} = 0$$

Formel 3. Berechnung der Eigenwerte und Eigenvektoren

Das Eigenwertproblem lässt sich nun mithilfe des charakteristischen Polynoms $P_n(\lambda)$ lösen (Formel 4). Durch Lösung dieser Gleichung erhält man zunächst die Eigenwerte (λ_i) der Matrix A. Anschließend können zu den jeweiligen Eigenwerten die Eigenvektoren (\vec{x}_i) mittels Formel 3 berechnet werden.

$$P_n(\lambda) = \det(A - \lambda E) = 0$$

Formel 4. Charakteristisches Polynom

Der Prioritätenvektor ist der zum maximalen Eigenwert (λ_{max}) gehörige normalisierte Eigenvektor. Durch die Normalisierung wird die Komponentensumme des Eigenvektors auf den Wert 1 bzw. 100 % normiert, indem jede Komponente des Eigenvektors durch die Summe aller seiner Komponenten dividiert wird (Formel 5).

$$\vec{p} = \frac{1}{\sum_{i=1}^n x_i} \vec{x}$$

Formel 5. Normalisierung des Eigenvektors

Aus dem Prioritätenvektor \vec{p} lassen sich die Prioritäten p_i bzw. Prozentwerte und damit die relative Wichtigkeit der Kriterien direkt ablesen. In der letzten Spalte der Tabelle 4 ist der Prioritätenvektor für das gewählte Beispiel dargestellt. Die höchste Priorität mit einem Prozentwert von 33,3 % hat in diesem Fall das Kriterium der Finanzierung. Falls Subkriterien

vorliegen, müssen die Prioritäten der einzelnen Ebenen (lokale Prioritäten (p_e)) noch miteinander multipliziert werden, um die endgültigen Prioritäten der Subkriterien (globalen Prioritäten (p_k)) zu erhalten (Formel 6) [119, 126–130].

$$p_k = \prod_{e=1}^n p_e$$

Formel 6. Berechnung der Prioritäten der (Sub-)Kriterien bei mehreren Ebenen

Bei der Beurteilung der relativen Wichtigkeit der Kriterien kann es zu inkonsistenten Bewertungen kommen, d. h. die Bewertungen stimmen in Relation zueinander nicht überein, sodass die Konsistenzbedingung ($a_{ij} \cdot a_{jk} = a_{ik}$) nicht erfüllt ist. Daher wird im Rahmen des AHP eine Konsistenzprüfung durchgeführt. Hierfür wird zunächst der *consistency index* (CI) nach Formel 7 berechnet, wobei λ_{max} der maximale Eigenwert und n die Größe der Matrix ist.

$$CI = \frac{\lambda_{max} - n}{n - 1}$$

Formel 7. Konsistenzindex (CI)

In einem weiteren Schritt wird der *consistency ratio* (CR) entsprechend Formel 8 ermittelt. Der CR stellt den Konsistenzindex CI im Verhältnis zu einem entsprechenden Wert bei rein zufälligen Beurteilungen dar. Bei hinreichend konsistenten Bewertungen sollte der CR möglichst kleine Werte annehmen.

$$CR = \frac{CI}{RI}$$

Formel 8. Konsistenzratio (CR)

Dabei entspricht der *random index* (RI) einem Konsistenzindex, der als Mittelwert aus zahlreichen gleichgroßen Matrizen mit vollkommen zufälligen Einträgen ermittelt wurde. In Abhängigkeit der Matrixgröße sind entsprechende Werte für RI tabelliert (Tabelle 5).

Tabelle 5. Zufallsindex (RI) (modifiziert nach [130])

Größe der Matrix (n)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Random Index (RI)	0,00	0,00	0,52	0,89	1,11	1,25	1,35	1,40	1,45	1,49

Da perfekt konsistente Beurteilungen in der Realität nur selten zu erreichen sind, wird ein gewisses Maß an Inkonsistenz toleriert. Der CR sollte jedoch maximal 0,1 (10 %) betragen. Bei höheren Werten müssen die Beurteilungen überarbeitet werden. In Tabelle 4 ist der CR für das gewählte Beispiel angegeben. Der Wert von 16,9 % weist auf inkonsistente Beurteilungen hin, sodass in diesem Fall eine Überarbeitung vorgenommen werden sollte [126, 127, 130].

Bestimmung der Prioritäten der Alternativen

Für die Bestimmung der relativen Wichtigkeit der Alternativen existieren verschiedene Bewertungsformen. Die *relative Bewertung* erfolgt analog des Verfahrens zur Bestimmung der Prioritäten der Kriterien. Hier werden die Alternativen in Bezug auf das jeweilige Kriterium paarweise miteinander verglichen. Die paarweisen Vergleiche werden auch hier anhand der 9-stufigen Skala vorgenommen. Um schließlich die relative Wichtigkeit bzw. Prioritäten der Alternativen zu bestimmen, werden für die einzelnen Kriterien Evaluationsmatrizen erstellt und Prioritätenvektoren berechnet. Auch an dieser Stelle werden für die Matrizen Konsistenzprüfungen durchgeführt. Für das Beispiel des Hauskaufs wurde die relative Bewertung gewählt. Die Prioritäten der drei Alternativen (Haus A, B und C) für die jeweiligen Kriterien sind in Tabelle 6 angegeben. Allerdings ist die relative Bewertung nur bei gleichbleibender Anzahl an Alternativen geeignet, da sonst das Problem des *rank reversals* besteht. Hierbei kommt es durch Hinzunahme oder Wegfall einzelner Alternativen zu einer Änderung der Bewertungsrangfolge. Bei einer großen Anzahl an Alternativen ist diese Bewertungsform nicht sinnvoll, da der Arbeitsaufwand durch Paarvergleiche mit jeder zusätzlichen Alternativen exponentiell ansteigt. Auch bei genauer Kenntnis quantitativer Merkmalsausprägungen der Alternativen ist die relative Bewertung weniger geeignet, da hier ursprünglich verfügbare Information verloren gehen [119, 127, 129, 131–133].

Eine weitere Möglichkeit der Beurteilung der Alternativen besteht in der *absoluten Bewertung*, die teilweise auch als *Rating* bezeichnet wird. Hier existieren nochmals verschiedene

Varianten. Die erste Möglichkeit besteht in der Festlegung einer Beurteilungsskala mit Kategorien (sogenannte Intensitäten) für die jeweiligen Kriterien. Bei Intensitäten handelt es sich um qualitative Ausprägungen eines Merkmals der Alternativen, wie beispielsweise Noten. (Um quantitative Merkmalsausprägungen zu berücksichtigen, können gegebenenfalls Intensitätsintervalle gebildet werden.) Statt der Alternativen werden hier die Intensitäten stellvertretend in Bezug auf das jeweilige Kriterium paarweise miteinander verglichen, um die relative Wichtigkeit bzw. Prioritäten der Intensitäten zu bestimmen. Den Alternativen werden je nach Merkmalsausprägung unterschiedliche Intensitäten und damit Prioritäten bzw. Prozentwerte zugeordnet [119, 127, 129, 132]. Bei dieser Form der Bewertung kann eine große Anzahl an Alternativen relativ schnell und flexibel berücksichtigt werden. Jedoch ist diese Methode weniger genau als die relative Bewertung [119]. Auch hier besteht das Problem des Informationsverlusts, falls genaue kardinale Ausgangsinformationen vorliegen [129].

Die zweite Möglichkeit besteht in der Angabe einer kardinal skalierten Funktion, die für ein bestimmtes Kriterium einen Zusammenhang zwischen den quantitativen Ausprägungen eines Merkmals der Alternativen und den Präferenzwerten des Entscheiders (Prioritäten, Prozentwerte) beschreibt. Solche Präferenzfunktionen müssen kriterienspezifisch und individuell ermittelt werden. Sie bieten sich bei genauer Kenntnis quantitativer Merkmalsausprägungen an, wenn der Zusammenhang zwischen quantitativer Merkmalsausprägung und Priorität nicht proportional ist [129, 132].

Bei der dritten Möglichkeit handelt es sich um eine direkte Bewertung. Für bestimmte Kriterien können hiermit quantitative Merkmalsausprägungen der Alternativen ohne verfahrensbedingten Informationsverlust präzise berücksichtigt werden. Je nachdem ob hohe oder niedrige Merkmalsausprägungen als vorteilhaft erachtet werden, sind etwas unterschiedliche Rechenoperationen zur Bestimmung der Prioritäten nötig. Falls niedrige Ausprägungen erwünscht sind, müssen vor der Normierung die reziproken Werte gebildet werden. Diese Methode ist geeignet, falls exakte quantitative Merkmalsausprägungen vorliegen und ein proportionaler Zusammenhang zu den Präferenzwerten (Prioritäten) besteht [129, 132].

Neben den Bewertungsarten werden zusätzlich zwei Arten der Darstellung bzw. Normierung der Prioritäten unterschieden (Formel 9). Der *distributive mode* ist eine Form der relativen Darstellung, wie sie auch für die Prioritäten der Kriterien verwendet wird. Hier werden die Prioritäten normalisiert, sodass man in der Summe 1 bzw. 100 % erhält. Diese Art der Dar-

stellung wurde im Beispiel des Hauskaufs gewählt (vgl. Tabelle 6). Beim *ideal mode* existiert ein Bezugswert (Benchmark). Die Prioritäten werden im Verhältnis zu diesem Wert angegeben, sodass der Bezugswert den Wert 1 bzw. 100 % erhält. Während bei der relativen Bewertung beide Darstellungsformen möglich sind, wird bei der absoluten Bewertung eher der *ideal mode* verwendet [119, 128, 131, 133].

$$p_i^{dis} = \frac{x_i}{x_{gesamt}} \quad p_i^{id} = \frac{x_i}{x_{max}}$$

Formel 9. Prioritäten im *distributive mode* (p_i^{dis}) und *ideal mode* (p_i^{id})

Für die vorliegende Arbeit wurde die absolute Bewertung der Alternativen im *ideal mode* verwendet. Es wurde eine direkte Bewertung vorgenommen, da im Rahmen der Auswertungen bereits Prozentwerte vorlagen.

Berechnung der Gesamthierarchie

Die Gesamtprioritäten der Alternativen (globale Prioritäten (p_g)) werden entsprechend Formel 10 als gewichtete Mittelwerte berechnet. Hierbei werden die Prioritäten der Alternativen für die einzelnen Kriterien (lokale Prioritäten (p_l)) mit den jeweiligen Gewichten bzw. Prioritäten der Kriterien (p_k) multipliziert. Diese gewichteten lokalen Prioritäten werden anschließend addiert.

$$p_g = \sum_{k,l=1}^n p_k \cdot p_l$$

Formel 10. Berechnung der globalen Prioritäten der Alternativen

Für das Beispiel des Hauskaufs sind die lokalen und globalen Prioritäten in Tabelle 6 dargestellt. Die Alternative mit dem höchsten Wert (höchste Priorität) stellt die beste Wahl dar. Dies wäre für das angegeben Beispiel Haus A mit 39,6 %. Für die gesamte Hierarchie ist ebenfalls eine Konsistenzprüfung vorgesehen, da nicht nur bei der Beurteilung der relativen Wichtigkeit der Kriterien, sondern auch beim Erstellen der Hierarchie Fehler auftreten können. Gegebenenfalls muss die Hierarchie neu strukturiert werden. Hierfür summiert man die Produkte aus den Konsistenzindizes der einzelnen Matrizen und der jeweiligen Gewichtung der Kriterien. Anschließend wird der Konsistenzindex der Hierarchie mit dem einer Zufallshierarchie verglichen. Auch hier sollte das Verhältnis dieser Werte maximal 10 % betragen.

Im Anschluss kann zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden, um zu testen, ob ein stabiles Ergebnis vorliegt [119, 126, 127].

Tabelle 6. Lokale und globale Prioritäten der Alternativen (modifiziert nach [127])

	Größe des Hauses	Transportmöglichkeiten	Nachbarschaft	Alter des Hauses	Garten	Moderne Einrichtungen	Allgemeinzustand	Finanzierung	Globale Prioritäten
	0,173	0,054	0,188	0,018	0,031	0,036	0,167	0,333	
Haus A	0,754	0,233	0,754	0,333	0,674	0,747	0,200	0,072	0,396
Haus B	0,181	0,055	0,065	0,333	0,101	0,060	0,400	0,650	0,341
Haus C	0,065	0,713	0,181	0,333	0,226	0,193	0,400	0,278	0,263

Um die Anwendung des AHP in der Praxis zu unterstützen, besteht die Möglichkeit die Methode Software-gestützt, z. B. mittels *Expert Choice*, einzusetzen. Dadurch kann der mit dem AHP verbundene Arbeitsaufwand reduziert werden [118, 127]. Da für die vorliegende Arbeit die absolute Bewertung (direkte Bewertung) der Alternativen gewählt wurde, waren die komplexen Berechnungen für Eigenwerte und Eigenvektoren nur im Rahmen der Prioritätenbestimmung der Kriterien notwendig, sodass auf den Einsatz einer speziellen AHP-Software verzichtet wurde. Für die AHP-spezifischen Berechnungen wurde der Graphik-Rechner *Texas Instruments TI 89* eingesetzt.

2.1.2 Patientenpräferenzen und *Shared Decision Making*

Im Rahmen von klinischen Entscheidung gewinnt die Patientensicht eine zunehmende Bedeutung. Patienten fordern ein verstärktes Mitspracherecht und mehr Eigenverantwortung. Sie sind zunehmend informiert und wollen bei Behandlungsentscheidungen einbezogen und beteiligt werden [134]. Bislang werden Therapien meist ausschließlich aus der Sicht von Experten beurteilt. Patientenpräferenzen finden hingegen nur unzureichend Berücksichtigung. Dabei konnte gezeigt werden, dass Experten und Patienten die Therapien durchaus unterschiedlich beurteilen [123, 125, 135, 136]. Erste Erkenntnisse zu Patientenpräferenzen und deren Bedeutung sind aus Untersuchungen bekannt, bei denen Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen einbezogen wurden [137, 138]. Zunehmend werden auch im Rahmen klinischer Studien patientenrelevante Endpunkte gefordert und berücksichtigt. Mittlerweile findet bezüglich der Beteiligung von Patienten an klinischen Entscheidungen ein Paradigmenwechsel statt, sodass sich das relativ neue Konzept des *shared decision making* (SDM)

etabliert hat. Um eine partizipative Entscheidungsfindung zu fördern, soll die Arzt-Patienten-Kommunikation verbessert werden, indem z. B. Entscheidungshilfen (*desicion aids*) eingesetzt werden [134, 139, 140]. In der Apotheke ist ebenfalls eine gute Kommunikation zwischen Apotheker und Patient von Bedeutung, um die bestmögliche Therapie für den Patienten zu gewährleisten. Insbesondere in der Selbstmedikation ist es wichtig, Erwartungen, Erfahrungen und Präferenzen des Patienten bei der Auswahl einer Therapie zu berücksichtigen und ihn in den Entscheidungsprozess einzubeziehen [141] (vgl. 1.1 und 1.3.2).

Um eine gemeinsame Entscheidungsfindung im Sinne des SDM zu unterstützen und individuelle Patientenpräferenzen zu berücksichtigen, wurde der AHP für die Anwendung in der Praxis um Aspekte anderer Methoden der Entscheidungstheorie ergänzt bzw. methodisch vereinfacht. Zum einen wurde auf die Darstellung der einzelnen Ebenen der Kriterien verzichtet. Somit wurden nur die Kriterien der untersten Ebene dargestellt, die für die Bewertung der Alternativen maßgeblich waren. Zum anderen wurde die Möglichkeit ergänzt, die mittels AHP erhaltenen Prioritäten bzw. Prozentwerte der Kriterien direkt und damit patientenindividuell anzupassen. Dieses Vorgehen ist im AHP so nicht vorgesehen und entspricht eher der Methodik der Nutzwertanalyse, bei der die Gewichte bzw. Prozentwerte der Kriterien direkt zugewiesen werden [142].

2.2 Methoden der evidenzbasierten Medizin

Im Folgenden werden Methoden der evidenzbasierten Medizin, die für die vorliegende Arbeit relevant sind, näher erläutert. Es handelt sich um Methoden aus dem Bereich der systematischen Literaturrecherche, der systematischen Übersichtsarbeit und des GRADE-Systems (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

2.2.1 Formulieren und Analysieren der Fragestellung nach dem PICO-Schema

Im Rahmen eines systematischen Vorgehens ist es sinnvoll, vorab eine präzise Fragestellung bzw. ein konkretes Ziel zu formulieren. Hierfür hat sich das sogenannte PICO-Schema bewährt, welches auch für die vorliegende Arbeit herangezogen wurde. PICO ist ein Akronym aus *Population*, *Intervention*, *Comparison* und *Outcome*. Entsprechend des PICO-Schemas sollen folglich zu Beginn die Population (Patienten, Studienteilnehmer), die Intervention

(Verumgruppe) und der Vergleich (Kontrollgruppe) sowie die relevanten Endpunkte festgelegt werden. Dadurch werden bereits im Vorfeld die wichtigsten Aspekte definiert, die gleichzeitig die Grundlage für die Erstellung der Ein- und Ausschlusskriterien, für die Entwicklung der Recherchestrategie und für die Datenextraktion bilden. Zusätzlich wird der Studientyp bzw. das Studiendesign angegeben. Das Kriterium *Comparison* wird zum Teil etwas weiter gefasst, sodass dieses Kriterium auch als Methodenfilter verstanden und das Studiendesign an dieser Stelle berücksichtigt werden kann [143, 144].

2.2.2 Definition der Ein- und Ausschlusskriterien

Während PICO-Kriterien relativ allgemein formuliert werden, erfolgt im Rahmen der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien eine genauere Spezifikation. Es werden Angaben zur konkreten Erkrankung, der relevanten Patientenpopulation und dem Setting gemacht. Bestimmte Patientengruppen werden allerdings nur dann ausgeschlossen, wenn dies plausibel und sinnvoll ist. Weitere wichtige Angaben beziehen sich auf die Dosierung und Darreichungsform der Intervention, da dies entscheidenden Einfluss auf die Endpunkte haben kann. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Endpunkte werden relativ offen formuliert, da Studien nicht aufgrund des Fehlens bestimmter Endpunkte ausgeschlossen werden sollen. Die Definition des Studientyps ist besonders wichtig, um relevante Studien zu identifizieren. Der Studientyp muss zur Beantwortung der eingangs formulierten Frage geeignet sein. Um Fragen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit therapeutischer Interventionen zu beantworten, sollten RCTs herangezogen werden, da sie hierfür als „Goldstandard“ gelten (vgl. 1.3.1).

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden vorab (*a priori*) festgelegt, da eine spätere (*post hoc*) Definition zu Verzerrungen der Ergebnisse führen kann. Falls es dennoch in begründeten Fällen (z. B. bei schwierigen Entscheidungen) Abweichungen geben sollte, sind diese entsprechend dokumentiert. Allgemein wurden die Ein- und Ausschlusskriterien spezifisch, aber nicht zu restriktiv definiert, sodass ausreichend relevante Studien eingeschlossen werden konnten [143].

2.2.3 Systematische Literaturrecherche

Für die jeweiligen Wirkstoffe wurde eine elektronische Suche nach relevanten Studien in den Datenbanken MEDLINE (via PubMed) und The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt. Die Suchstrategie wurde mithilfe der zuvor definierten PICO-Kriterien aufgebaut. Um unnötige Einschränkungen zu vermeiden, wurden die Suchkonzepte auf die Erkrankung des Patienten (Migränekopfschmerz), die jeweilige Intervention (OTC-Wirkstoff) und das Studiendesign (Filter für RCTs) begrenzt. Es erfolgte keine Festlegung bezüglich der untersuchten Endpunkte. Um möglichst viele relevante Studien zu identifizieren, wurde zudem eine kombinierte Schlagwort- und Textwortsuche durchgeführt. Im Rahmen der Schlagwortsuche wurden indexierte MeSH-Terme (*Medical Subject Heading*) verwendet. Für die Textwortsuche wurden möglichst viele Synonyme, verwandte Begriffe und unterschiedliche Schreibweisen, zum Teil mithilfe von *Truncations* (*), berücksichtigt. Somit konnten auch ältere und besonders aktuelle Publikationen, die (noch) nicht indexiert sind, identifiziert werden. Um die Suche auf RCTs zu beschränken, wurde die von der Cochrane Collaboration validierte Suchstrategie zur Identifikation von RCTs in MEDLINE verwendet (Cochrane Highly Sensitive Search Strategy, sensitivity-maximizing version, 2008 revision) [145] bzw. die Suche in CENTRAL begrenzt. Es wurden keine Filter zur Einschränkung der Sprache oder des Zeitraums verwendet. Die einzelnen Komponenten der Suche wurde schließlich mithilfe der Booleschen Operatoren AND, OR bzw. NOT verknüpft. Die verwendeten Suchstrategien sowie Angaben zu Trefferanzahl und Suchdaten sind für die jeweiligen Wirkstoffe unter 3.2.3 aufgelistet [144, 145].

Ergänzend wurde eine Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten durchgeführt. Hierfür wurde in MEDLINE die Cochrane-Suchstrategie für RCTs durch einen Filter für systematische Übersichtsarbeiten ersetzt. In der Cochrane Library wurde die Suche nicht auf CENTRAL, sondern auf CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews) und DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) beschränkt. Relevante systematische Übersichtsarbeiten wurden berücksichtigt, um mögliche nicht identifizierte Studien im Rahmen der Handsuche (s. u.) zu ergänzen. Falls aktuelle und qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten (Cochrane-Reviews) gefunden werden konnten, wurde diese zusätzlich als Auswertungsgrundlage herangezogen.

Neben den Datenbanksuchen wurde eine Handsuche bzw. Referenzsuche durchgeführt, da nicht alle Studien in Datenbanken enthalten oder leicht auffindbar sind. Falls weitere relevante Studien in systematischen Reviews (s. o.), Leitlinien oder den Referenzlisten der eingeschlossenen Studien identifiziert werden konnten, wurden diese ergänzt. Auf diese Weise wird auch die Evidenz aus Leitlinien berücksichtigt, ohne dabei Studien doppelt in die Bewertungen einfließen zu lassen (vgl. 1.4). Es wurde keine Handsuche von einzelnen Journalen, Kongressberichten/Abstracts oder sonstiger grauer Literatur durchgeführt [145].

Falls keine Evidenz aus RCTs identifiziert werden konnte, wurde entsprechend der Grundlagen der evidenzbasierten Medizin nach Beobachtungsstudien gesucht. Dadurch soll jeweils die beste *verfügbare* Evidenz berücksichtigt werden. Für eine Suche nach Beobachtungsstudien wurde die Begrenzung der Suche durch das Studiendesign (Filter für RCTs) herausgenommen und eine erneute Suche durchgeführt.

2.2.4 Auswahl der Studien

Die Auswahl der Studien erfolgt entsprechend der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. 3.2.2). Das Flussdiagramm in Abbildung 8 bietet einen Überblick über den Auswahlprozess. Zunächst wurden die Titel und Abstracts der Treffer der elektronischen Datenbanksuche entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien auf relevante Studien geprüft. Nicht relevante Publikationen wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der verbleibenden Publikationen wurden gelesen und nochmals auf Relevanz geprüft. Auch an dieser Stelle wurden Publikationen, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, ausgeschlossen. Falls weitere relevante Studien im Rahmen der Handsuche identifiziert werden konnten, wurde diese zusätzlich eingeschlossen.

Für ausgeschlossene Studien, die auf den ersten Blick relevant erschienen, bei genauerer Prüfung jedoch nicht den Einschlusskriterien entsprachen, wurde eine Begründung für den Ausschluss angegeben. Dies wurde jedoch nicht für offensichtlich irrelevante Publikationen durchgeführt [146].

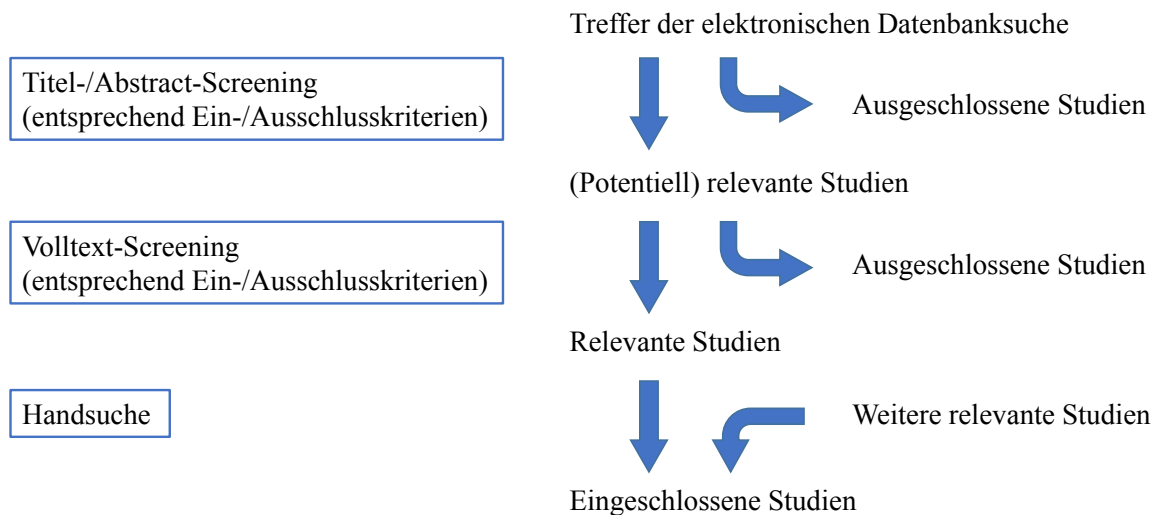


Abbildung 8. Flussdiagramm zur Auswahl der Studien

2.2.5 Datenextraktion

Die relevanten Daten der eingeschlossenen Studien wurden extrahiert und übersichtlich dargestellt, um so die nachfolgende Datenanalyse und Qualitätsbewertung zu erleichtern. Die Datenextraktion erfolgte in Anlehnung an die PICO-Kriterien. Für jede Studie wurden Informationen zu Methodik, Studienteilnehmern, Interventionen und Endpunkten angegeben. Zusätzlich wurden die konkreten Ergebnisse der zu analysierenden Endpunkte (vgl. 2.2.6) dokumentiert sowie das Risiko eines Bias mithilfe des *Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tools* [147] bewertet. Hierfür wurden die im Folgenden aufgeführten Domänen betrachtet. Das Risiko eines Bias wurde für jedes dieser Kriterien beurteilt, indem es als gering, unklar oder hoch eingestuft und eine entsprechende Begründung für die Einstufung angegeben wurde. Die Bewertung erfolgte unter Berücksichtigung aller Endpunkte.

1. *Random sequence generation (Selection bias)*
Der Einfluss der Methode zur Generierung der Randomisierungssequenz wurde beurteilt. Hierbei sollte es sich um einen tatsächlich zufälligen Prozess handeln (z. B. computergenerierte Zufallszahlen), sodass vergleichbare Gruppen erzeugt werden.
2. *Allocation concealment (Selection bias)*
Die Methode zur Gewährleistung einer verdeckten Gruppenzuteilung wurde betrachtet. Sie bestimmt, ob die Zuteilung vor oder während der Rekrutierung vorhergesehen und beeinflusst oder nachträglich geändert werden kann.

3. *Blinding of participants and personnel (Performance bias)*
Die Maßnahmen zur Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals während der Studie wurden bewertet. Es sollte nicht möglich sein, Kenntnis darüber zu erlangen, welche Intervention ein Studienteilnehmer erhält. Zudem wurde der Einfluss einer Verblindung auf den Endpunkt berücksichtigt.
4. *Blinding of outcome assessment (Detection bias)*
Die Maßnahmen zur Verblindung der Endpunkterhebung wurden bewertet. Es sollte nicht möglich sein, Kenntnis darüber zu erlangen, welche Intervention ein Studienteilnehmer erhält. Zudem wurde der Einfluss einer Verblindung auf die Endpunktbewertung berücksichtigt.
5. *Incomplete outcome data (Attrition bias)*
Der Einfluss durch unvollständige Daten zu Endpunkten wurde bewertet. Hierfür wurden Menge und Art der Datenverluste sowie der Umgang mit unvollständigen Daten betrachtet.
6. *Selective outcome reporting (Reporting bias)*
Der Einfluss durch selektives Berichten von Endpunkten wurde bewertet. Alle vorab definierten Endpunkte sollten unabhängig vom Ergebnis dargestellt und vollständig berichtet werden.
7. *Conflict of interest (Other bias)*
Als weitere Ursache eines Bias wurden Interessenkonflikte betrachtet. An dieser Stelle wurden (offengelegte) Interessenkonflikte sowie eine Finanzierung der Studie (oder andere Beteiligungen) durch pharmazeutische Unternehmen berücksichtigt.

Da einzelne Studien die Grundlage der Auswertungen darstellen, wurden mehrere Publikationen derselben Studie miteinander verknüpft und als Einheit betrachtet. Falls identische Manuskripte vorliegen, wurde nur eine Publikation berücksichtigt. Zusätzliche Informationen aus ergänzenden Publikationen wurden im Rahmen der Datenextraktion der jeweiligen Studie hinzugefügt [146].

2.2.6 Datenanalyse

Die Datenanalyse wurde mithilfe des Programms *Review Manager* (RevMan) [148] durchgeführt. Für jeden OTC-Wirkstoff wurde ein separates Dokument erstellt. Um die korrekten Analysen durchführen zu können, wurden die Dokumenttypen *Intervention Review* und *Full Review* ausgewählt. Zunächst wurde für jede eingeschlossene Studie eine *Study ID*, bestehend aus Erstautor und Publikationsjahr, vergeben. Anschließend wurden die Vergleiche (OTC-Wirkstoff versus Placebo) und die zu analysierenden Endpunkten angelegt.

Für jeden Endpunkt wurden die für die Analyse relevanten Eigenschaften definiert. Zunächst wurden allgemeine Eigenschaften, wie der Datentyp, festgelegt. Bei allen untersuchten Endpunkten lagen dichotome Daten zugrunde, sodass Anzahl der Teilnehmer mit Ereignis und Gesamtzahl der Teilnehmer in der Interventions- und Kontrollgruppe in RevMan einzutragen waren. Wie unter 2.2.5 beschrieben, wurden die konkreten Ergebnisse der zu analysierenden Endpunkte bereits für jede Studie extrahiert, sodass diese Daten nun direkt für die Analyse herangezogen und in RevMan eingegeben werden konnten.

Des Weiteren wurden Einstellungen bezüglich der Analysemethode vorgenommen. Als Effektmaß zur Bewertung des Therapieeffektes wurde das Relative Risiko (*Risk Ratio*, RR) verwendet. Die Berechnung erfolgt nach Formel 11. Die hierfür nötigen Ergebnisse der jeweiligen Studie können in Form einer Vierfeldertafel (Tabelle 7) übersichtlich dargestellt werden.

Tabelle 7. Vierfeldertafel

	Intervention	Kontrolle
Anzahl der Teilnehmer mit Ereignis	a	c
Anzahl der Teilnehmer ohne Ereignis	b	d
Gesamtzahl der Teilnehmer	a + b	c + d

$$RR = \frac{\text{Risiko des Ereignisses in der Interventionsgruppe}}{\text{Risiko des Ereignisses in der Kontrollgruppe}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

Formel 11. Berechnung des Relativen Risikos (RR)

Das Relative Risiko ist folglich ein multiplikativer Faktor, um den sich das Risiko für das Eintreten eines Ereignisses unter einer Intervention erhöht ($RR > 1$) oder verringert ($RR < 1$). Ist kein Effekt zu beobachten, sind Intervention und Kontrolle gleichwirksam ($RR = 1$). Je nachdem ob es sich um einen positiv oder negativ formulierten Endpunkt handelt, sollte der Wert des Relativen Risikos größer oder kleiner als 1 sein. Das Relative Risiko kann Werte von 0 bis unendlich annehmen. Vor der Analyse findet eine log-Transformation (natürlicher Logarithmus, \ln) der Werte statt, sodass man eine symmetrische Skala erhält.

Dies ist für die graphische Darstellung (*Forest Plot*) als auch für die Berechnung des Konfidenzintervalls (KI) (Formel 12) und weiterer Parameter von Bedeutung [149, 150].

$$\ln(RR) \pm 1,96 \cdot \text{Standardfehler von } \ln(RR)$$

$$\text{Standardfehler von } \ln(RR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c} - \frac{1}{a+b} - \frac{1}{c+d}}$$

Formel 12. Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls für den Logarithmus des Relativen Risikos

Um die Ergebnisse verschiedener Einzelstudien zu einem gemeinsamen Effektschätzer zusammenzufassen, wurde, wo dies möglich und sinnvoll war, eine Meta-Analyse (statistische Auswertung) durchgeführt. Der gemeinsame Effektschätzer stellt einen gewichteten Mittelwert der geschätzten Therapieeffekte in den Einzelstudien dar. Das Gewicht einer Studie spiegelt den Informationsgehalt der jeweiligen Studie wider. Die Art der Gewichtung ist abhängig vom gewählten Analysemodell, welches in RevMan eingestellt werden kann. Es wurde ein *Fixed Effect Model* gewählt, da angenommen wurde, dass den eingeschlossenen Studien der gleiche Therapieeffekt zugrunde liegt. Als statistische Methode wurde die Gewichtungsmethode nach Mantel-Haenszel (M-H) gewählt. Sowohl für die Relativen Risiken der Einzelstudien als auch für den gemeinsamen Effektschätzer wurden 95%-Konfidenzintervalle angegeben. Zusätzlich wurde für den gemeinsamen Effektschätzer und damit für den Gesamteffekt ein Test auf statistische Signifikanz durchgeführt. Da auch hier das Relative Risiko nach log-Transformation betrachtet wurde, konnte von einer Standardnormalverteilung ausgegangen werden, sodass ein Z-Test durchgeführt werden konnte [149, 150].

Die Ergebnisse wurden graphisch in Form von *Forest Plots* dargestellt. Diese wurden ebenfalls in RevMan erstellt. Für jede Studie wird das berechnete Relative Risiko mit zugehörigem Konfidenzintervall dargestellt. Anhand der Lage des Markerpunktes für das Relative Risiko erhält man Informationen über die Stärke des Therapieeffektes (Wert des RR). Bei einem Relativen Risiko von 1 ist kein Effekt vorhanden, was durch eine entsprechende Linie (Nulleffekt-Linie) dargestellt wird. Werte oberhalb bzw. unterhalb dieser Linie begünstigen entsprechend die Intervention bzw. die Kontrolle. Die Breite des Konfidenzintervalls gibt Auskunft über die Unsicherheit des angegebenen Effektes. Durch die Dicke des Markerpunktes wird das Gewicht bzw. der Informationsgehalt der jeweiligen Studie verdeutlicht. Der gemeinsame Effektschätzer wird im *Forest Plot* als Raute dargestellt [149, 150].

2.2.7 Das GRADE-System

Neben der Ermittlung des gemeinsamen Effektschätzers, der die Stärke des Therapieeffektes wiedergibt, ist die Berücksichtigung der Qualität der Evidenz essenziell, um mögliche Verzerrungen der Ergebnisse zu verhindern. Zudem sollte eine transparente Darstellung der Datenbasis und damit eine bessere Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse gewährleistet werden. Zur Lösung dieser beiden Anforderungen wurden Aspekte des GRADE-Systems in das Bewertungssystem integriert.

Das GRADE-System ist ein umfassender, internationaler Ansatz zur Harmonisierung der Qualitätsbewertung der Evidenz und der Einstufung der Empfehlungsstärke in systematischen Übersichtsarbeiten bzw. Leitlinien. Das System gewinnt zunehmend an Bedeutung und wird bereits von namenhaften Institutionen, wie der WHO und der Cochrane Collaboration, angewandt. Der Fokus des GRADE-Ansatzes liegt vor allem auf Transparenz, damit die Beurteilungen nachvollziehbar sind. Die Besonderheit des GRADE-Systems ist nicht, dass es konsistente Bewertungen garantiert, sondern, dass es ein transparentes Vorgehen und gut begründete Entscheidungen gewährleistet [151, 152].

In Abbildung 9 sind die wesentlichen Prozesse des GRADE-Systems zusammengefasst. In einem ersten Schritt werden auch hier die PICO-Kriterien definiert. Wie bei systematischen Übersichtsarbeiten geht man in den folgenden Schritten Endpunkt-orientiert vor. Für den jeweiligen Endpunkt betrachtet man die gesamte Studienlage, die auch als Evidenzkörper oder *body of evidence* bezeichnet wird. Idealerweise liegt bereits eine systematische Übersichtsarbeit vor, in der die Stärke des Therapieeffekts über die gesamte Studienlage geschätzt wurde, sodass nur noch die Qualitätsbewertung für den jeweiligen Endpunkt vorgenommen werden muss. Wo es möglich war, wurden die Ergebnisse systematischer Übersichtsarbeiten (Cochrane-Reviews) direkt oder nach Anpassungen verwendet. Falls keine geeignete systematische Übersichtsarbeit vorlag, kamen die in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Methoden zum Einsatz. Die anschließende Qualitätsbewertung der Evidenz wird ebenfalls Endpunkt-spezifisch für alle Studien, die für den jeweiligen Endpunkt relevant sind, vorgenommen. Das GRADE-System sieht zudem eine standardisierte Ergebnisdarstellung in Form von Evidenzprofilen und *Summary-of-Findings* (SoF)-Tabellen vor. In Evidenzprofilen werden alle Beurteilungen ausführlich dargestellt und nachvollziehbar begründet. Sie dienen eher als Protokoll der Qualitätsbewertung. SoF-Tabellen sind etwas kürzer und übersichtlicher, sodass die zentralen Ergebnisse schnell erfasst werden können. Damit eignen sie sich

besonders für die Anwendung in der Praxis. In der vorliegenden Arbeit wurde das GRADE-System wie im Rahmen systematischer Übersichtsarbeiten eingesetzt. Zentrale Aspekte waren daher die Qualitätsbewertung der Evidenz und die übersichtliche und transparente Darstellung der Beurteilungen in SoF-Tabellen. Zusätzliche Methoden, die für die Leitlinienerstellung von Interesse sind, wurden hingegen nicht berücksichtigt (vgl. Abbildung 9). Die Gewichtung der Endpunkte bzw. Kriterien unter Berücksichtigung von Patientenpräferenzen sowie die Gesamtbeurteilung wurden mittels AHP umgesetzt [152–154].

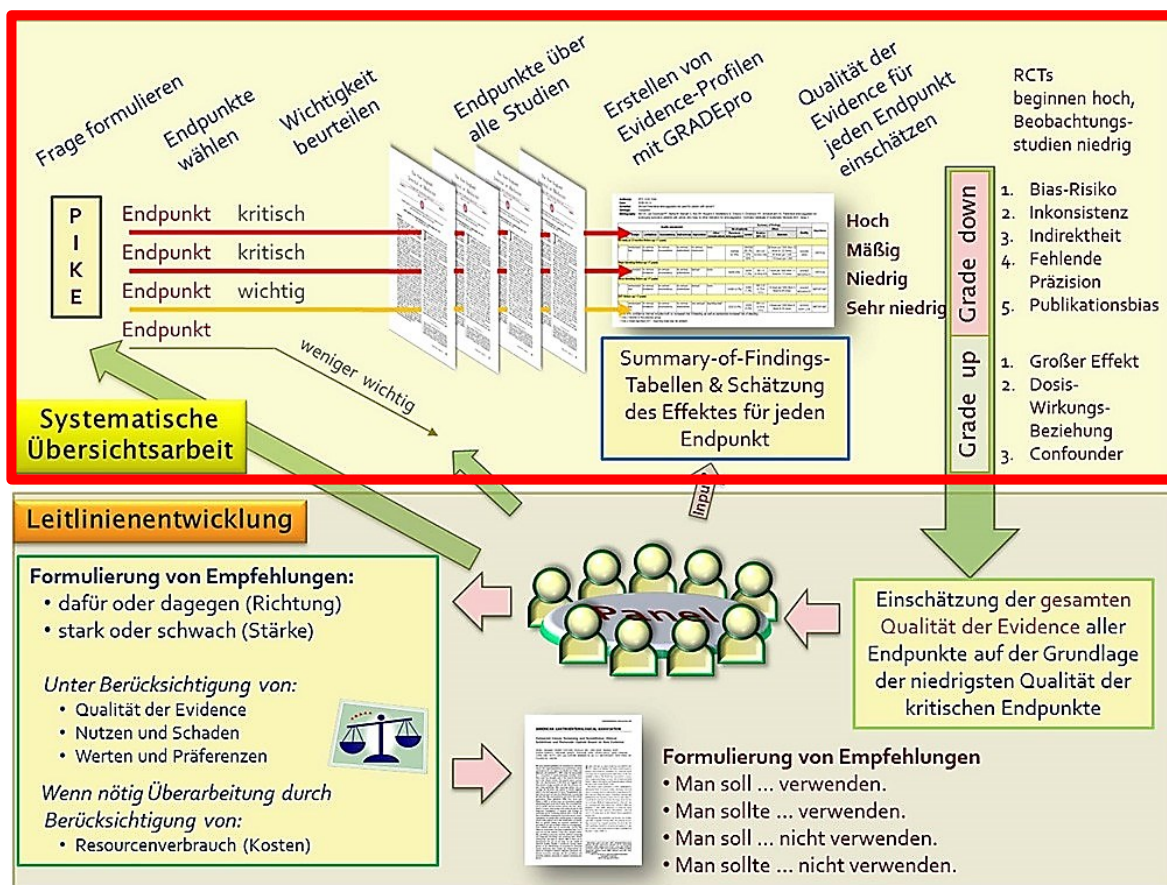


Abbildung 9. Schematische Darstellung der GRADE-Prozesse (entnommen aus [152])

Qualitätsbewertung und Evidenzprofile

Die Qualitätsbewertung der Evidenz nach dem GRADE-Ansatz hebt sich von anderen Scoring-Systemen oder Checklisten ab, da sie wesentlich umfassender ist und auf den gesamten Evidenzkörper angewandt wird. Neben dem Studiendesign und dem Risiko für Bias werden zusätzlich die Kriterien Inkonsistenz, Indirektheit, Ungenauigkeit und Publikationsbias berücksichtigt. Während für diese Kriterien ein Herabstufen der Qualität in Frage kommt, kann für einen großen Effekt, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung und ein plausibles Confounding

ein Heraufstufen der Qualität in Betracht gezogen werden. Letztere Kriterien sind jedoch eher für Beobachtungsstudien vorgesehen und für RCTs weniger relevant, weshalb sie nicht standardmäßig berücksichtigt werden. Die Qualität wird schließlich in die vier Kategorien *hoch*, *moderat*, *niedrig* oder *sehr niedrig* eingestuft. Die Studienqualität von RCTs wird zunächst als hoch angegeben, Beobachtungsstudien starten bei einer niedrigen Studienqualität. Je nachdem, wie schwerwiegend Beeinträchtigungen durch die jeweiligen Kriterien sind, kann die Qualität um eine oder zwei Kategorien herabgestuft werden. Für das Herabstufen der Qualität sind Begründungen zwingend erforderlich. Diese werden im Evidenzprofil dokumentiert. Auch wenn die Qualität nicht herabgestuft wird, ist es sinnvoll bei schwierigen Entscheidungen Begründungen anzugeben. Denn eine Ansammlung von Qualitätseinschränkungen in verschiedenen Bereichen kann letztendlich auch den Ausschlag zum Herabstufen der Qualität geben. Generell wurde für das Herabstufen der Qualität ein eher vorsichtiges, konservatives Vorgehen gewählt. Für eine korrekte Interpretation der Ergebnisse ist die Bedeutung der Qualitätsbeurteilungen relevant. Nach dem GRADE-Ansatz versteht man unter Qualität das Maß an Vertrauen in die Größe des angegebenen, geschätzten Therapieeffekts (Vertrauen in den Effektschätzer). Die Qualität gibt somit an, wie sicher es ist, dass das Ausmaß der Wirksamkeit oder der Verträglichkeit korrekt geschätzt wurde. Abbildung 10 bietet einen Überblick zur Bewertung der Qualität der Evidenz nach dem GRADE-Ansatz [152, 155–157].

Studiendesign	Anfängliche Studienqualität	Herabstufen falls	Heraufstufen falls	Abschließende Studienqualität
Randomisierte kontrollierte Studie →	Hoch	Risiko eines Bias: -1 schwerwiegend -2 sehr schwerwiegend	Effekt: +1 groß +2 sehr groß	Hoch ⊕⊕⊕⊕
		Inkonsistenz: -1 schwerwiegend -2 sehr schwerwiegend	Dosis-Wirkungs-Beziehung: +1 Nachweis eines Gradienten	Mäßig ⊕⊕⊕○
		Indirektheit: -1 schwerwiegend -2 sehr schwerwiegend	Jedes plausible Confounding: +1 würde einen gezeigten Effekt reduzieren +1 würde einen falschen Effekt nahelegen, wenn die Ergebnisse keinen Effekt zeigen	Niedrig ⊕⊕○○
Beobachtungsstudie →	Niedrig	Fehlende Präzision: -1 schwerwiegend -2 sehr schwerwiegend		Sehr niedrig ⊕○○○
		Publikationsbias: -1 wahrscheinlich -2 sehr wahrscheinlich		

Abbildung 10. Kriterien zur Bewertung der Qualität der Evidenz (entnommen aus [152])

Die Qualitätsbewertung wurde mit dem Online-Tool *GRADEpro GDT* [158] durchgeführt. Zunächst wurde ein Projekt für die Indikation Migräne angelegt. Für jeden OTC-Wirkstoff wurde eine Therapiefrage entsprechend der PICO-Kriterien erstellt. Anschließend wurden die relevanten Endpunkte hinzugefügt, indem sie direkt aus RevMan importiert wurden. Dadurch wurden alle Daten, die bereits in RevMan eingegeben und analysiert wurden, übernommen. Mit *GRADEpro GDT* können sowohl Evidenzprofile als auch SoF-Tabellen erstellt werden. Im Rahmen der Erstellung des Evidenzprofils wurde die Qualitätsbewertung durchgeführt. Die Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung wurden im Evidenzprofil dokumentiert und begründet. Diese Angaben konnten anschließend direkt in der SoF-Tabelle übernommen werden.

Im Folgenden sollen die methodischen Details der Qualitätsbeurteilung der einzelnen Kriterien näher erläutert werden [159, 160]:

Studiendesign: Auch nach dem GRADE-Ansatz soll die beste verfügbare Evidenz (Evidenz höchster Qualität) verwendet werden (vgl. 1.3.1). In der vorliegenden Arbeit wurden daher primär RCTs berücksichtigt, deren Evidenz zunächst in die Qualitätskategorie hoch eingestuft wurde [161].

Risiko für Bias: Im Rahmen der Datenextraktion wurde bereits das Risiko für Bias der einzelnen Studien nach dem *Risk of Bias (RoB) Tool* der Cochrane Collaboration bewertet und dokumentiert. Diese Ergebnisse wurden nun für eine Gesamtbiasbewertung herangezogen. Hierfür wurde eine *Risk of Bias Summary* in RevMan erstellt. Diese Darstellung ermöglicht einen Überblick der Bewertungen der einzelnen Domänen (methodologische Aspekte) für alle eingeschlossenen Studien. In der *Risk of Bias Summary* stellen grüne Punkte ein geringes Biasrisiko dar, während durch rote Punkte ein hohes Biasrisiko angezeigt wird. Bei unklarem Risiko bleibt das entsprechende Feld leer. Die Gesamtbiasbeurteilung erfolgt Endpunkt-spezifisch. Daher wurden nur die Studien, die Daten für den jeweiligen Endpunkt liefern, betrachtet. Zudem wurden der Einfluss der Studie auf den Endpunkt (Studiengröße, Anzahl der Ereignisse) und die Bedeutung der Domäne für den Endpunkt (z. B. Verblindung bei harten oder weichen Endpunkten) berücksichtigt. Auch Richtung und Größe eines möglichen Bias wurden beachtet [147, 162].

Inkonsistenz: Zur Beurteilung der Heterogenität (Inkonsistenz) der Ergebnisse wurden zunächst die graphischen Darstellungen der *Forest Plots* betrachtet. Heterogene Ergebnisse sind gekennzeichnet durch unterschiedliche Effektstärken der Einzelstudien (Lage der

Markerpunkte) und durch ein geringes Überlappen der Konfidenzintervalle (vertikale Linie, die nicht alle Konfidenzintervalle schneidet). Zusätzlich wurde in RevMan ein statistischer Test (Cochran's Q-Test) durchgeführt, um auf statistisch signifikante Heterogenität zu prüfen. Cochran's Q basiert auf einer χ^2 -Verteilung mit $k-1$ Freiheitsgraden (*degrees of freedom, df*), wobei k die Anzahl der Studien darstellt. Um das Ausmaß der Heterogenität zu beurteilen, wurde das Heterogenitätsmaß I^2 nach Higgins und Thompson herangezogen, welches ebenfalls in RevMan berechnet wurde (Formel 13). Es beschreibt die prozentuale Variabilität der Effektstärken aufgrund von Heterogenität. Werte ab 30 % werden als möglicherweise moderate, Werte ab 50 % als möglicherweise beträchtliche und Werte ab 75 % als erhebliche Heterogenität interpretiert.

$$I^2 = 100\% \cdot \frac{Q - (k-1)}{Q}$$

Formel 13. Heterogenitätsmaß I^2 nach Higgins und Thompson

Heterogene Ergebnisse sind problematisch, wenn sie nicht erklärbar sind. Falls heterogene Ergebnisse vorlagen, wurde nach einer möglichen klinischen (Patienten, Interventionen, Endpunkte) oder methodischen (Studiendesign, Risiko für Bias) Ursache gesucht. Konnte keine plausible Erklärung gefunden werden, wurde die Qualität herabgestuft [149, 150, 163].

Indirektheit: Abweichungen zwischen den vorgesehenen und tatsächlich untersuchten Patientenpopulationen, Interventionen, Vergleichen und Endpunkten führen zu indirekter Evidenz, sodass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Anwendung in der Praxis nicht ohne weiteres möglich ist. Beispielsweise können sich die untersuchten Patienten und die eigentlich relevanten Patienten in der Schwere der Erkrankung unterscheiden. Unter Indirektheit können auch Unterschiede bezüglich des Settings berücksichtigt werden. Dies ist vor allem für die vorliegende Arbeit interessant, da die Selbstmedikation betrachtet werden soll. Indirektheit in Bezug auf den Endpunkt liegt vor, wenn Surrogat-Endpunkte statt patientenrelevanter Endpunkte untersucht werden bzw. wenn es Unterschiede zwischen dem vorgesehenen und tatsächlich gemessenen Endpunkt gibt [164].

Ungenauigkeit: Bei fehlender Präzision liegen breite Konfidenzintervalle vor, sodass Unsicherheit über den geschätzten Therapieeffekt besteht. Die Ursache hierfür liegt häufig in geringen Fallzahlen (kleine Studien, wenige Studien) sowie einer geringen Anzahl an Ereig-

nissen. Zur Beurteilung der Präzision wurde das Vorgehen für systematische Übersichtsarbeiten gewählt. Daher wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis des gemeinsamen Effektschätzers als ausreichend präzise angesehen. Hierfür wurde das Ergebnis des Z-Tests herangezogen bzw. überprüft, ob das Konfidenzintervall die Nulleffektlinie schneidet [165].

Publikationsbias: Studien mit nicht-signifikantem oder negativem Ergebnis werden mit geringerer Wahrscheinlichkeit bzw. später oder häufiger in nicht englischsprachigen Journalen publiziert. Jedoch sind auch solche Studien für die vollständige Darstellung der Evidenz von Bedeutung. Zur Beurteilung eines möglichen Publikationsbias wurden Hinweise aus der Literatur sowie sonstige Hinweise herangezogen. Falls es sinnvoll war, wurde ein *Funnel Plot* in RevMan erstellt und auf Symmetrie geprüft. Vorhandene Asymmetrie kann ein Hinweis auf Publikationsbias sein. Die Qualität der Evidenz wurde nur herabgestuft, wenn es Hinweise auf einen möglichen Publikationsbias gab und die Wahrscheinlichkeit, dass weitere Studien bzw. Daten den Effektschätzer beeinflussen, als hoch eingestuft wurde [150, 166, 167].

Summary-of-Findings-Tabellen

SoF-Tabellen eignen sich vor allem für den Anwender, um einen Gesamtüberblick über den Evidenzkörper einer Intervention bzw. eines Vergleiches (OTC-Wirkstoff versus Placebo) zu erhalten. SoF-Tabellen beinhalten die wichtigsten Informationen bezüglich der Qualität der Evidenz und der Stärke des Effektes sowie weitere Daten für die relevanten Endpunkte. Zudem bieten sie ein hohes Maß an Transparenz, da die Begründungen der Qualitätsbewertungen aus dem Evidenzprofil ebenfalls verfügbar sind.

In der Kopfzeile der SoF-Tabelle werden Informationen zum untersuchten Patientenkollektiv, zum Setting sowie zur Intervention und zum Vergleich (Placebo) angegeben. Die relevanten Endpunkte werden in der ersten Spalte aufgelistet. Damit sind die zentralen Informationen entsprechend der PICO-Kriterien auch in der SoF-Tabelle enthalten. Jede Zeile der SoF-Tabelle gibt die Ergebnisse für einen bestimmten Endpunkt wieder. Die Daten stammen aus allen relevanten Studien und spiegeln somit den gesamten Evidenzkörper wider. Zunächst werden Angaben zur Stärke des Effektes gemacht. Neben dem relativen Effekt (Relatives Risiko) werden auch die absoluten Effekte in der Interventions- und Kontrollgruppe dargestellt. Die Effektmaße werden zusammen mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen berichtet. Darüber hinaus werden Anzahl der Studienteilnehmer sowie Anzahl und De-

sign der zugrundeliegenden Studien angegeben. Die jeweiligen Referenzen können den Fußnoten im unteren Abschnitt der Tabelle entnommen werden. In einer weiteren Spalte ist das Ergebnis der Qualitätsbewertung nach GRADE mit entsprechender Begründung aufgeführt. Die Begründungen sind ebenfalls mit Fußnoten versehen und können im unteren Abschnitt der Tabelle nachgelesen werden. Falls für den jeweiligen Endpunkt Besonderheiten bei der Auswertung vorlagen, die für die Interpretation der Ergebnisse wichtig sind, steht eine weitere Spalte für individuelle Kommentare und Anmerkungen zur Verfügung [152, 161].

SoF-Tabellen wurden ebenfalls mittels *GRADEpro GDT* erstellt. Da bereits die zugehörigen Evidenzprofile vorlagen (s. o.), konnten die vorhandenen Daten und Bewertungen direkt übernommen werden. Falls nötig, wurden ergänzende Kommentare für den jeweiligen Endpunkt hinzugefügt.

2.3 Methoden der Informationstechnik

In Anbetracht der stetig wachsenden Bedeutung der Digitalisierung verändert sich auch zunehmend die Arbeit in der öffentlichen Apotheke [168–170]. Dabei tragen zum einen gesetzliche Rahmenbedingungen wie das E-Health-Gesetz [171] und die elektronische Gesundheitskarte (eGK) sowie der darauf gespeicherte elektronische Medikationsplan zu dem Wandel bei. Zum anderen ist das Thema Digitalisierung für die Apothekerschaft selbst von großem Interesse [172]. Auf dem Apothekertag 2017 wurden allein zu diesem Thema elf Anträge beraten, die erstmals in einem eigenen Antragskapitel zusammengefasst wurden [173]. Digitale Anwendungen eröffnen neue Möglichkeiten und Chancen, denn sie können Arbeitsabläufe vereinfachen und bei sinnvollem Einsatz die Rolle der Apotheke stärken und zu einer erhöhten Arzneimitteltherapiesicherheit beitragen [174–176]. Insbesondere für die Beratung in der Apotheke kann die Informationstechnik (IT) Lösungen bieten, um die tägliche Arbeit zu unterstützen. Digitale Anwendungen eignen sich, um schnell auf Daten und Informationen zugreifen und diese in die Beratungspraxis integrieren zu können. Es besteht jedoch noch ein großer Bedarf an entsprechenden Softwareanwendungen [177–179].

Aufgrund der zunehmenden Bedeutung digitaler Prozesse in Apotheken und den damit verbundenen Möglichkeiten wurde eine IT-gestützte Lösung für die praktische Anwendung des Bewertungs- und Informationssystems gewählt. Zudem soll dadurch die Umsetzung der Ergebnisse in der Praxis erleichtert und die Diskrepanz zwischen Forschung und Praxis verringert werden. Um einen einfachen Zugang in der Apotheke zu ermöglichen, wurde das

entwickelte Bewertungs- und Informationssystem als webbasierten Anwendung programmiert. Die Entwicklung der Webanwendung wurde extern durch Patrick Becker (PAD Software Gießen) durchgeführt. Die IT-spezifischen Methoden, die im Rahmen der Programmierung angewandt wurden, sind daher nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Im Folgenden soll nur kurz auf die wichtigsten Parameter eingegangen werden. Abbildung 11 dient hierfür als Überblick.

Klientseitig kommt bei der Anwendung Ajax bzw. JavaScript zum Einsatz. Dieser Teil wird bei dem Bediener lokal auf dessen Endgerät ausgeführt. JavaScript ist eine Skriptsprache für dynamische Anwendungen in Webbrowsern, während HTML (*Hypertext Markup Language*) als Auszeichnungssprache zur inhaltlichen Strukturierung und CSS (*Cascading Style Sheets*) als Gestaltungsvorlage verwendet wird. Ajax dient dabei der asynchronen Datenübertragung zwischen Webbrowser und Webserver. Serverseitig wird bei der Webanwendung PHP (rekursives Akronym für *PHP: Hypertext Preprocessor*) verwendet. Dieser Teil wird auf dem Webserver ausgeführt. PHP ist eine freie (Open Source) Skriptsprache für Webprogrammierungen mit Datenbankunterstützung. Die Studiendaten liegen in einer Datenbank auf dem Webserver. Die Abfrage erfolgt in PHP über die Datenbanksprache SQL (*Structured Query Language*). Als Datenbanksystem wird MySQL in der Open Source Variante verwendet.

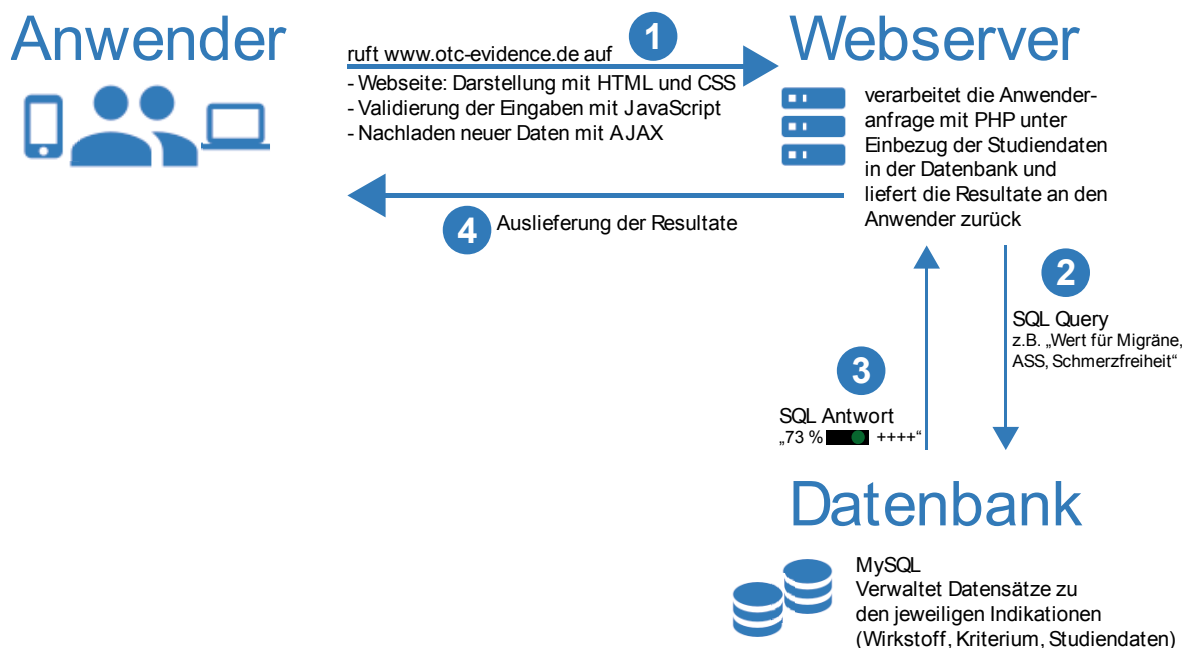


Abbildung 11. IT-spezifische Methoden (Quelle: Patrick Becker, PAD Software Gießen)

3 Ergebnisse

3.1 Strukturierung des Bewertungssystems und Berücksichtigung der Experten- und Patientensicht

Um die unter 1.5 genannten Anforderungen in das Bewertungs- und Informationssystem integrieren zu können, waren zunächst grundlegende Überlegungen zum Aufbau des Systems notwendig. Ausgehend von dem an der Universität Marburg entwickelten Bewertungssystem [111] sollte die AHP-Methodik zur Strukturierung des Systems verwendet werden. Hierbei waren jedoch wichtige Modifikationen notwendig, um Patientenpräferenzen und Aspekte des GRADE-Systems zur Verbesserung der Transparenz berücksichtigen zu können. Zusätzlich mussten die Ergebnisse der verschiedenen methodischen Bereiche (vgl. 3.1 und 3.2) aufeinander abgestimmt werden, sodass ein stimmiges Gesamtkonzept eines Bewertungs- und Informationssystem realisiert werden konnte. Die Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt.

3.1.1 Erstellung der Hierarchie

Entsprechend der AHP-Methodik wurde zunächst eine Strukturierung nach dem Ziel, den Kriterien und den Alternativen vorgenommen (vgl. Abbildung 12). Durch die Definition des Zieles können verschiedene der Selbstmedikation zugängliche Indikationen berücksichtigt werden. Da in der vorliegenden Arbeit die Indikation Migräne betrachtet wurde, bestand das Ziel in der Gewährleistung einer möglichst wirksamen und verträglichen Migränetherapie. Die Evidenz zu Wirksamkeits- und Verträglichkeitsaspekten von OTC-Wirkstoffen sollte beurteilt werden. Folglich wurden als Kriterien Wirksamkeit und Verträglichkeit, welche zur weiteren Differenzierung nochmals in Subkriterien unterteilt wurden, ausgewählt. Auf der Ebene der Subkriterien wurden die in den Studien untersuchten Endpunkte dargestellt. Diese Endpunkt-spezifische Darstellung wurde gewählt, da das GRADE-System einen Endpunkt-orientierten Ansatz voraussetzt (vgl. 2.2.7). Gleichzeitig bietet diese Darstellung die Möglichkeit Patientenpräferenzen einzubeziehen. Insbesondere bei der Auswahl von Endpunkten erhält die Patientensicht eine zunehmende Bedeutung, sodass in Studien vermehrt patientenrelevante Endpunkte und *patient reported outcomes* (PRO), wie Schmerz oder Lebensqualität, gefordert werden. Die Alternativen, zwischen denen eine Auswahl getroffen werden soll,

stellen die in der jeweiligen Indikation verfügbaren OTC-Wirkstoffe dar. Für die Indikation Migräne wurden ASS, Ibuprofen, Paracetamol, Phenazon, Naratriptan und Almotriptan betrachtet, da sie häufig im Rahmen der Selbstmedikation abgegeben werden und daher von besonderer Bedeutung sind (vgl. 1.2).

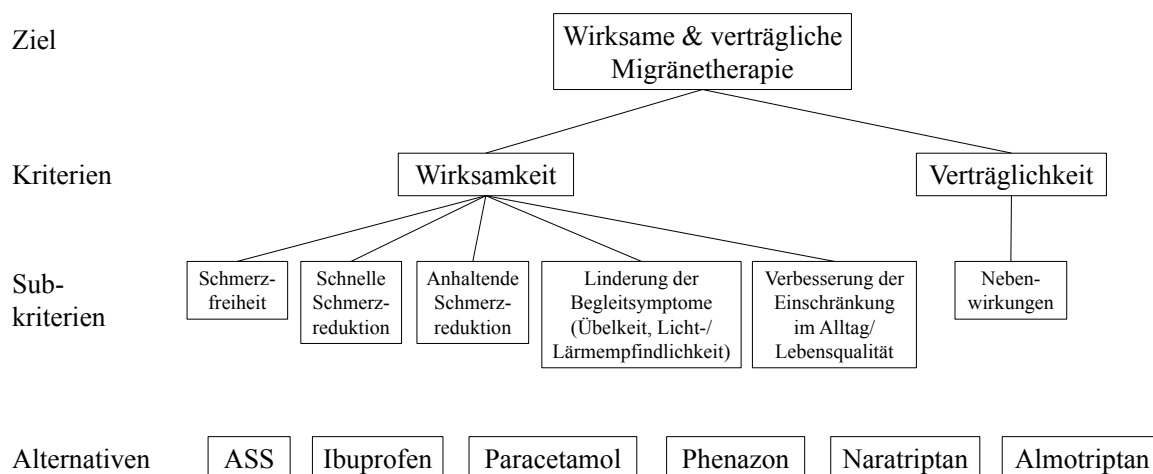


Abbildung 12. AHP-Hierarchie „Migränetherapie“

3.1.2 Auswahl der (Sub-)Kriterien (qualitative Bestimmung)

Als (Sub-)Kriterien werden, entsprechend der AHP-Theorie, die für das Entscheidungsproblem relevanten Entscheidungskriterien ausgewählt. Wie oben erläutert, wurden an dieser Stelle die relevanten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte betrachtet. Diese Kriterien³ bzw. Endpunkte variieren in Abhängigkeit von der Indikation, sodass sie für jede Indikation im Vorfeld bestimmt werden müssen. Erst daraufhin kann eine entsprechende Literaturrecherche durchgeführt und die Evidenzlage zu den einzelnen Kriterien bzw. Endpunkten analysiert werden. Auf diese Weise ist die Kompatibilität mit den angewandten Methoden der evidenzbasierten Medizin gewährleistet. Denn auch hier müssen die Endpunkte entsprechend des PICO-Schemas vorab festgelegt werden (vgl. 2.2.1).

Für die Indikation Migräne sind die relevanten (Sub-)Kriterien in Abbildung 12 dargestellt. Die konkreten Endpunkte sind in Tabelle 8 und unter 3.2.1 im Rahmen der Festlegung der PICO-Kriterien angegeben. Im Anhang unter 8.1 befinden sich zusätzlich exakte Definitionen zur Messung der Endpunkte.

³ Zur Vereinfachung wird die Bezeichnung *Kriterium* zum Teil auch für den Begriff *Subkriterium* verwendet.

Tabelle 8. Auswahl der Kriterien bzw. Endpunkte

Kriterium	Endpunkt
Schmerzfreiheit	Schmerzfreiheit nach 2 Stunden <i>Pain-free at 2 hours (PF2)</i>
Schnelle Schmerzreduktion	Schmerzreduktion nach 1 Stunde <i>Headache relief at 1 hour (HR1)</i>
Anhaltende Schmerzreduktion	24-Stunden anhaltende Schmerzreduktion <i>Sustained headache relief over 24 hours (SHR24)</i>
Linderung der Übelkeit	Linderung der Übelkeit nach 2 Stunden <i>Relief of nausea at 2 hours</i>
Linderung der Lichtempfindlichkeit	Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 Stunden <i>Relief of photophobia at 2 hours</i>
Linderung der Lärmempfindlichkeit	Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 Stunden <i>Relief of phonophobia at 2 hours</i>
Verbesserung der Einschränkung im Alltag/ Lebensqualität	Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 Stunden (Lebensqualität) <i>Relief of functional disability at 2 hours (Quality of life)</i>
Nebenwirkungen	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (innerhalb von 24 Stunden) <i>Adverse events (within 24 hours)</i>

Bei der Auswahl der Kriterien bzw. Endpunkte wurden sowohl die Experten- als auch die Patientensicht berücksichtigt. Zur Einbeziehung der Expertensicht wurden die Empfehlungen der International Headache Society (IHS) für die Wahl der Endpunkte in kontrollierten Studien zu Wirkstoffen bei Migräne herangezogen [180, 181]. Zur Berücksichtigung der Patientensicht wurden verschiedene Fragebogenerhebungen und Analysen betrachtet [182–184]. Hier ist vor allem die Studie von Smelt et al. [184] hervorzuheben. Bei dieser Erhebung handelt es sich um die erste Studie, in der Migränepatienten frei formulieren konnten, was sie bei einer Migränetherapie als wichtig erachten. Während bei anderen Untersuchungen die Patienten vorgegebene Endpunkte nach ihrer Wichtigkeit bewerten konnten oder die Bedeutung der Endpunkte über eine Korrelation mit der Patientenzufriedenheit ermittelt wurde.

Die IHS empfiehlt den Endpunkt *pain-free at 2 hours* (PF2) als primären Endpunkt für den Wirksamkeitsnachweis zu verwenden, da Schmerzfreiheit klinisch relevant ist und ein Zeitrahmen von zwei Stunden zur Beurteilung der Wirksamkeit nicht überschritten werden sollte [180, 181]. Der Endpunkt spiegelt zudem die Patientenerwartung einer vollständigen Schmerzlinderung wider [182, 183]. Dieser Endpunkt wurde entsprechend der Empfehlung als wichtigster Wirksamkeitsendpunkt aufgenommen.

Zur Beurteilung eines schnellen Wirkeintritts wurde der Endpunkt *headache relief at 1 hour* (HR1) berücksichtigt. Patientenbefragungen zeigen, dass ein schneller Wirkeintritt, idealerweise schon innerhalb von 30 Minuten, für Patienten von großer Bedeutung ist [182–184]. Da Zeitpunkte vor zwei Stunden von der IHS eher für parenterale Arzneiformen empfohlen werden [180, 181], finden solche frühen Zeitpunkte in Studien nur selten Berücksichtigung. Der gewählte Zeitpunkt von einer Stunde wurde als frühester Zeitpunkt für eine sinnvolle Analyse betrachtet und daher ausgewählt. Um Unterschiede besser feststellen zu können, wurde zudem der sensitivere Endpunkt Schmerzreduktion (*headache relief*) statt Schmerzfreiheit (*pain-free*) gewählt. Eine Schmerzreduktion bzw. eine ausbleibende Verstärkung der Kopfschmerzen wird von Patienten ebenfalls als wünschenswert angesehen [184]. Die IHS empfiehlt Schmerzreduktion als sekundären Endpunkt zu verwenden [180, 181]. Damit stellt der gewählte Endpunkt HR1 einen Kompromiss zwischen dem Patientenwunsch eines möglichst frühen Zeitpunkts und einer sinnvollen Analyse mit ausreichender Sensitivität dar.

Nach primärer Wirksamkeit einer Therapie kann es bei einigen Patienten zum sekundären Therapieversagen kommen, indem der Kopfschmerz wieder auftritt oder sich verschlimmert (*relapse/recurrence*). Dieses Problem kann bei allen wirksamen Migränetherapien auftreten und sollte daher ebenfalls betrachtet werden [180, 181]. *Headache recurrence* wird auch von Patienten als wichtiges Kriterium angegeben [182, 184]. Allerdings ist es problematisch verschiedene Recurrence-Raten miteinander zu vergleichen, insbesondere wenn die primäre Wirksamkeit unterschiedlich ist. In Abhängigkeit von der anfänglichen Ansprechrates werden Patientengruppen mit unterschiedlichem Risiko für *recurrence* betrachtet, sodass diese nicht miteinander vergleichbar sind [185]. Besser geeignet sind zusammengesetzte Endpunkte, wie *sustained headache relief over 24 hours* (SHR24), der als Endpunkt ausgewählt wurde. Denn hiermit wird neben einer Verschlimmerung des Kopfschmerzes innerhalb von 24 Stunden (*recurrence*) auch das primäre Ansprechen nach zwei Stunden einbezogen. Die IHS rät ebenfalls von der Verwendung von Relapse-/Recurrence-Raten ab und empfiehlt, einen zusammengesetzten Endpunkt als sekundären Endpunkt zu verwenden [180].

Des Weiteren ist die Linderung von Begleitsymptomen für Patienten von Bedeutung [182]. Nach den Empfehlungen der IHS sollten die Begleitsymptome Übelkeit, Licht- und Lärmempfindlichkeit untersucht werden. Das Begleitsymptom Erbrechen wird in den neueren Empfehlungen nicht mehr explizit genannt [181]. Da sehr wenige Patienten zu Beginn an Erbrechen leiden, ist hier mit geringen Fallzahlen zu rechnen, sodass eine sinnvolle Analyse

kaum möglich ist. Folglich wurde die Berücksichtigung des Symptoms Übelkeit als ausreichend erachtet. Die Linderung der Begleitsymptome wurde entsprechend der IHS-Empfehlung nach zwei Stunden betrachtet [180].

Die Bewertung der funktionellen Einschränkung ist ein wichtiger sekundärer Endpunkt für eine Gesamtbeurteilung einer Therapie und sollte entsprechend der IHS-Empfehlung nach zwei Stunden betrachtet werden [180, 181]. Auch für Patienten stellt die Beeinträchtigung in den täglichen Aktivitäten einen wichtigen Aspekt dar [184] (vgl. 1.2). Darüber hinaus gibt es weitere Scores, die zusätzliche Aspekte der Lebensqualität berücksichtigen. Die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist prinzipiell zu bevorzugen, da sie eine umfassendere Einschätzung erlaubt. Jedoch sind geeignete Fragebögen bzw. Scores in der Migränetherapie noch nicht etabliert, sodass ihr Einsatz nicht allgemein empfohlen wird und sie entsprechend in den Studien kaum verwendet werden [180]. Aus diesem Grund wurde der Endpunkt Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach zwei Stunden gewählt. Die damit einhergehende Einschränkung wurde im Rahmen der Qualitätsbewertung unter Indirektheit berücksichtigt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die während der Therapie auftreten, sollten nach IHS-Empfehlungen parallel erfasst werden [180, 181]. Auch Patienten betrachten mögliche Nebenwirkungen als ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Migränetherapie. Idealerweise sollten keine Nebenwirkungen unter der Therapie auftreten [182]. Daher wurde die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die während der Therapie (d. h. innerhalb von 24 Stunden) auftreten, als wichtigster Endpunkt zur Beurteilung der Verträglichkeit aufgenommen.

3.1.3 Gewichtung der (Sub-)Kriterien (quantitative Bestimmung)

Zur Bestimmung der relativen Bedeutung (Gewichtung) der (Sub-)Kriterien wird die AHP-Methodik angewandt. Die (Sub-)Kriterien werden anhand der 9-stufigen Beurteilungsskala paarweise miteinander verglichen, um schließlich über die Berechnung des Prioritätenvektors die jeweiligen Prozentwerte (relative Wichtigkeit) zu erhalten. Die Gewichtung ist grundsätzlich abhängig von der Indikation. Dies betrifft zum einen die Kriterien Wirksamkeit und Verträglichkeit. So ist es möglich, bei Erkrankungen mit hohem Leidensdruck die Wirksamkeitskriterien und bei leichteren Befindlichkeitsstörungen die Verträglichkeitskri-

terien stärker zu betonen. Zum anderen variieren die Subkriterien bzw. Endpunkte in Abhängigkeit von der Indikation, sodass unterschiedliche Endpunkte zu gewichten sind. Aber auch bei identischen Endpunkten kann sich die Bedeutung in Abhängigkeit von der Indikation unterscheiden. Der GRADE-Ansatz sieht ebenfalls die Festlegung der relativen Wichtigkeit der Endpunkte vor [153] (vgl. 2.2.7, Abbildung 9). Im Unterschied zum GRADE-System, bei dem eine Einstufung in kritische und wichtige Endpunkte erfolgt, wird in der vorliegenden Arbeit mithilfe der AHP-Methodik eine feinere Abstufung erzielt, da den einzelnen Endpunkten unterschiedliche Prioritäten (Prozentwerte) zugewiesen werden.

Für die Indikation Migräne ist die relative Wichtigkeit der (Sub-)Kriterien in Abbildung 13 angegeben. Die Prozentwerte stellen die globalen Prioritäten der Subkriterien (p_k) dar und spiegeln damit die Bedeutung der jeweiligen Endpunkte wider.

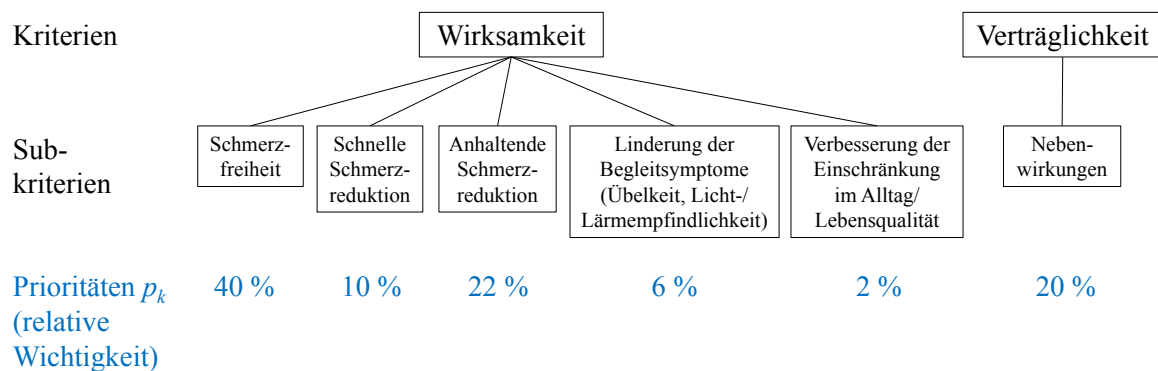


Abbildung 13. Gewichtung der (Sub-)Kriterien

Zur Berechnung dieser Prozentwerte wurden zunächst die Kriterien sowie die Subkriterien mithilfe der 9-stufigen Beurteilungsskala paarweise miteinander verglichen. Die Ergebnisse der Paarvergleiche sind in den Evaluationsmatrizen in Tabelle 9 und Tabelle 10 dargestellt. Die letzte Spalte der jeweiligen Tabelle entspricht dem Prioritätenvektor, aus dem die Prioritäten (Prozentwerte) für die relative Wichtigkeit der Kriterien bzw. Subkriterien direkt abgelesen werden können. Die Ergebnisse der Konsistenzprüfungen für die Matrizen sind in den Anmerkungen der jeweiligen Tabelle angegeben. Da die Werte des *consistency ratio* (CR) in beiden Fällen kleiner als 0,1 (10 %) sind, deuten die Ergebnisse auf hinreichend konsistente Bewertungen hin. Um schließlich die finalen Prozentwerte der Subkriterien (p_k) zu erhalten (vgl. Abbildung 13), wurden die lokalen Prioritäten der Kriterien und Subkriterien, die mit den Prioritätenvektoren gegeben sind, miteinander multipliziert.

Tabelle 9. Evaluationsmatrix der Kriterien Wirksamkeit und Verträglichkeit

Wirksame und verträgliche Migränetherapie	Wirksamkeit	Verträglichkeit	Prioritätenvektor
Wirksamkeit	1	4	0,8
Verträglichkeit	1/4	1	0,2

Anmerkungen. $\lambda_{\max} = 2$; CI = 0; CR = 0

Tabelle 10. Evaluationsmatrix der Subkriterien (Wirksamkeit)

Wirksamkeit	Schmerzfreiheit	Schnelle Schmerzreduktion	Anhaltende Schmerzreduktion	Linderung der Begleitsymptome	Verbesserung der Einschränkung im Alltag	Prioritätenvektor
Schmerzfreiheit	1	6	2	7	9	0,498
Schnelle Schmerzreduktion	1/6	1	1/2	2	5	0,124
Anhaltende Schmerzreduktion	1/2	2	1	5	9	0,273
Linderung der Begleitsymptome	1/7	1/2	1/5	1	4	0,074
Verbesserung der Einschränkung im Alltag	1/9	1/5	1/9	1/4	1	0,031

Anmerkungen. $\lambda_{\max} = 5,194$; CI = 0,049; CR = 0,044

Bei der Ermittlung der relativen Wichtigkeit der (Sub-)Kriterien bzw. Endpunkte wurden ebenfalls Experten- und Patientensichtweisen berücksichtigt. Die paarweisen Vergleiche wurden vor dem Hintergrund der Literatur, die bereits zur Auswahl der Endpunkte herangezogen wurde, durchgeführt [180–184]. Zudem wurden die theoretischen Überlegungen und Erläuterungen zur Auswahl der jeweiligen Endpunkte einbezogen (vgl. 3.1.2).

Dementsprechend hat das Kriterium Schmerzfreiheit mit 40 % die höchste Priorität erhalten (vgl. Abbildung 13). Im Rahmen der Beurteilungen wurde dieses Kriterium mit einer hohen Bedeutung berücksichtigt, da der Endpunkt PF2 von der IHS als primärer Endpunkt für den Wirksamkeitsnachweis empfohlen wird und für Patienten eine hohe Relevanz besitzt. Das Kriterium Nebenwirkungen hat eine Priorität von 20 % erhalten, denn das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurde als wichtiger Endpunkt zur Beurteilung der Verträglichkeit betrachtet. Jedoch wurde den Wirksamkeitskriterien insgesamt die größere Bedeutung beigemessen, da es sich bei Migränekopfschmerzen um eine Erkrankung mit hohem

Leidensdruck handelt, die eine gut wirksame Therapie erfordert (vgl. 1.2). Die Kriterien schnelle und anhaltende Schmerzreduktion wurden im Vergleich zur Schmerzfreiheit geringer gewichtet, da hier sekundären Endpunkte vorliegen. Mit einer anhaltenden Wirkung wird sowohl das primäre Ansprechen als auch ein sekundäres Therapieversagen (*recurrence*) beschrieben, sodass dieser Endpunkt eine umfassende Wirkung widerspiegelt. Dieses Kriterium wurde daher mit einer höheren Priorität berücksichtigt als das Kriterium schnelle Schmerzreduktion. Der Endpunkt HR1, der eine schnelle Wirkung beschreiben soll, stellt einen Kompromiss dar. Auch wenn Zeitpunkte vor zwei Stunden von der IHS für orale Arzneiformen nicht empfohlen werden, hat ein schneller Wirkeintritt für den Patienten eine hohe Bedeutung. Daher hat dieser Endpunkt dennoch eine Priorität von 10 % erhalten. Die Kriterien Linderung der Begleitsymptome und Verbesserung der Einschränkung im Alltag wurden im Vergleich als weniger bedeutend eingeschätzt. Letzteres Kriterium wurde zudem mit einer geringeren Bedeutung berücksichtigt, da es nicht alle Aspekte der Lebensqualität beinhaltet.

Die Prozentwerte für die relative Wichtigkeit der Kriterien, die wie oben beschrieben mittels AHP bestimmt wurden, werden zunächst von dem Bewertungssystem vorgeschlagen. Dadurch soll eine Orientierung für die Praxis geboten werden (vgl. 3.3.2). Die vorgeschlagenen Prozentwerte können anschließend individuell angepasst werden, um so individuelle Patientenpräferenzen zu berücksichtigen. Diese Anpassung erfolgt nicht nach der AHP-Methodik, sondern wird direkt vorgenommen, da dies für die Anwendung in der Apotheke praktikabler ist (vgl. 3.3.3).

3.1.4 Ermittlung der lokalen und globalen Prioritäten der Alternativen

Das weitere Vorgehen des AHP sieht die Bestimmung der Prioritäten der Alternativen vor. Hierfür werden zunächst die lokalen Prioritäten der Alternativen ermittelt. Um die Bedeutung der Alternativen in Bezug auf die einzelnen Kriterien beurteilen zu können, ist die Kenntnis der Evidenzlage der OTC-Wirkstoffe erforderlich. An dieser Stelle sei daher auf Kapitel 3.2, in dem die Auswertung der Evidenz dargestellt wird, verwiesen. Nachdem die Studiendaten analysiert und übersichtlich zusammengefasst wurden, mussten sie in einer geeigneten Form auf die AHP-Struktur übertragen werden. In Kapitel 3.2.7 wird beschrieben, wie Effektstärke und Qualität der Evidenz für eine einfache Interpretation sowie für die Beurteilungen nach der AHP-Methodik zur Verfügung gestellt wurden. Dadurch konnte schließlich im Rahmen der absoluten Bewertung eine direkte Bewertung der Alternativen

im *ideal mode* vorgenommen werden. Die Stärke des Therapieeffekts wurde für jeden Endpunkt als Prozentwert mit einem Bezugswert von 100 % (Bestwert) dargestellt, sodass diese Werte direkt als lokale Prioritäten der Alternativen in Bezug auf das jeweilige Kriterium verwendet werden konnten. Die Qualität der Evidenz geht nicht in den Prozentwert ein, sondern wird separat zu dem jeweiligen Prozentwert angegeben. Die Angabe der Qualität ist entsprechend des GRADE-Ansatzes als Vertrauen in den dargestellten Prozentwert zu verstehen.

Für die Indikation Migräne sind die konkreten Ergebnisse für die lokalen Prioritäten der Alternativen bzw. OTC-Wirkstoffe unter 3.3.2 dargestellt und werden an dieser Stelle ausführlicher beschrieben.

Im letzten Schritt des AHP wird die Gesamthierarchie berechnet, indem die globalen Prioritäten der Alternativen bestimmt werden. Hierfür wurde der gewichtete Mittelwert aus den lokalen Prioritäten der Alternativen und der Gewichtung der Kriterien berechnet. Man erhält einen gemittelten Prozentwert für jeden OTC-Wirkstoff, der entsprechend der gewählten Bedingungen eine Gesamtbeurteilung erlaubt. Je höher der Prozentwert ist, umso günstiger ist das Wirksamkeits-/ Verträglichkeitsverhältnis und umso besser ist das Gesamtergebnis. Auch an dieser Stelle wurde für jeden Prozentwert die Qualität und somit das Vertrauen in den jeweiligen Wert angegeben. Bei diesen Angaben handelt es sich ebenfalls um gemittelte Werte.

Die konkreten Ergebnisse für die globalen Prioritäten der Alternativen bzw. der OTC-Wirkstoffe in der Indikation Migräne sind ebenfalls unter 3.3.2 dargestellt und werden dort ausführlicher beschrieben.

Die in den vorangegangenen Kapiteln dargelegten AHP-spezifischen Ergebnisse wurden als Grundlage zur Erstellung und Strukturierung der Gesamtübersicht des Bewertungssystems herangezogen. Das finale Bewertungssystem wird in Kapitel 3.3.2 beschrieben. Es ermöglicht eine übersichtliche Darstellung der Einzel- und Gesamtergebnisse der OTC-Wirkstoffe. In der Gesamtübersicht des Bewertungssystems entsprechen die lokalen Prioritäten der Alternativen den Einzelergebnissen der OTC-Wirkstoffe für die jeweiligen Kriterien bzw. Endpunkte. Die globalen Prioritäten der Alternativen werden hier in Form der Gesamtergebnisse der OTC-Wirkstoffe wiedergegeben.

3.2 Systematische Auswertung der Studiendaten und Erstellung eines transparenten Informationssystems

Nachdem mithilfe der AHP-Methodik das Bewertungssystem strukturiert und die Möglichkeit der Integration von Patientenpräferenzen genutzt wurde, war es im Folgenden erforderlich die Evidenzlage zu den einzelnen Wirkstoffen auszuwerten, sodass diese Ergebnisse in das Bewertungssystem integriert werden konnten. Gleichzeitig sollten die Ergebnisse der Auswertungen transparent und nachvollziehbar zur Verfügung gestellt werden, sodass dieser Teil der Arbeit die Erstellung eines Informationssystems zum Ziel hatte. Um dies zu realisieren, wurden Methoden der EbM und insbesondere das GRADE-System zugrunde gelegt.

Zunächst waren zentrale Überlegungen zur Umsetzung erforderlich, um die Gestaltung des Bewertungs- und Informationssystems aufeinander abzustimmen (Tabelle 11). Wie bereits unter 3.1 erläutert, wurde im Rahmen der Strukturierung mittels AHP auf der Ebene der Kriterien eine Endpunkt-spezifische Darstellung gewählt. Somit war es möglich Aspekte des GRADE-Systems zu integrieren, da man hier ebenfalls Endpunkt-orientiert vorgeht. Zusätzlich mussten nun die Studiendaten der Wirkstoffe ausgewertet und die Ergebnisse in einer geeigneten Form zur Verfügung gestellt werden, damit sie für den Anwender leicht zugänglich sind und für die Bewertungen mittels AHP verwendet werden konnten. Zu diesem Zweck wurden die Ergebnisse der Auswertungen zu den Therapieeffekten im Rahmen der Operationalisierung (vgl. 3.2.7) als Prozentwerte dargestellt, die somit direkt im Zuge einer absoluten Bewertung als lokale Prioritäten der Alternativen berücksichtigt werden konnten.

Tabelle 11. Gegenüberstellung und Verknüpfung des Bewertungs- und Informationssystems

	Bewertungssystem	Informationssystem
Methodik	AHP	Methoden der EbM (GRADE)
Darstellung	Gesamtübersicht der Indikation	SoF-Tabellen der Wirkstoffe
Strukturierung	Kriterien (Spalten)	Endpunkte (Zeilen)
Operationalisierung	lokale Prioritäten der Alternativen	Studienergebnisse der Wirkstoffe

Um den Anforderungen an ein evidenzbasiertes, valides und transparentes Informationssystem gerecht zu werden, wurden verschiedene Methoden der evidenzbasierten Medizin eingesetzt. Zum einen wurden etablierte Methoden systematischer Übersichtsarbeiten verwendet, welche auch in Cochrane-Reviews Anwendung finden. Zum anderen wurde das

GRADE-System integriert, welches die Bewertung der Studienqualität und eine hohes Maß an Transparenz ermöglicht. Unter Berücksichtigung dieser Methoden wurde schließlich ein systematisches Vorgehen zur Auswertung und Darstellung der Studiendaten entwickelt, um reproduzierbare Ergebnisse für die einzelnen Wirkstoffe zu erhalten:

1. Definition der PICO-Kriterien
2. Definition der Ein- und Ausschlusskriterien
3. Erstellung der Recherchestrategie
4. Auswahl der Studien
5. Datenextraktion der eingeschlossenen Studien
6. Datenanalyse (*Forest Plots*)
7. Qualitätsbewertung der Evidenz (Evidenzprofile) nach GRADE
8. Erstellung von *Summary-of-Findings*-Tabellen nach GRADE

3.2.1 PICO-Kriterien

Mithilfe der PICO-Kriterien wurde das Ziel der nachfolgenden Auswertungen konkretisiert und sichergestellt, dass alle wichtigen Aspekte Berücksichtigung finden. Zwischen dem Definieren der PICO-Kriterien und dem Erstellen der AHP-Hierarchie (vgl. 3.1.1) besteht ein enger Zusammenhang. Beide Vorgänge stellen den ersten Schritt der jeweiligen Methoden dar. Zudem wurden die Vorgehensweisen aufeinander abgestimmt, sodass bereits einige der PICO-Kriterien durch die Festlegung des Ziels, der Kriterien und der Alternativen im AHP definiert wurden. In Tabelle 12 sind die konkreten PICO-Kriterien für die Indikation Migräne angegeben. In der letzten Spalte ist zusätzlich vermerkt, wo es Übereinstimmungen bzw. Analogien zur AHP-Hierarchie gibt.

Tabelle 12. PICO-Kriterien

	PICO	Definitionen für die Indikation Migräne	AHP
P	<i>Population</i> (Patienten)	Erwachsene Migränepatienten mit akutem Migränekopfschmerz (Setting: OTC)	Ziel
I	<i>Intervention</i> (Verum)	ASS, Ibuprofen, Paracetamol, Phenazon, Naratriptan, Almotriptan	Alternativen
C	<i>Comparison</i> (Kontrolle)	Placebo	
O	<i>Outcome</i> (Endpunkte)	Schmerzfreiheit (2 h), Schmerzreduktion (1 h), 24-h anhaltende Schmerzreduktion, Linderung der Übelkeit (2 h), Linderung der Lichtempfindlichkeit (2 h), Linderung der Lärmempfindlichkeit (2 h), Verbesserung funktioneller Einschränkungen (2 h) (Lebensqualität), Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (24 h)	Kriterien (vgl. 3.1.2)
	Methodik (Studiendesign)	RCTs	

Entsprechend dieser PICO-Kriterien bestand das Ziel der Auswertungen in der Bestimmung der Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener OTC-Wirkstoffe, die häufig in der Indikation Migräne abgegeben werden, verglichen mit Placebo in der Selbstmedikation des akuten Migränekopfschmerzes bei Erwachsenen.

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl relevanter Studien wurden in Anlehnung an die zuvor definierten PICO Kriterien erstellt. Sie beinhalten detailliertere Festlegungen, um

eine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Studienbedingungen und der klinischen Fragestellung zu gewährleisten. Dadurch soll der untersuchte Effekt in den herangezogenen Studien für die Praxis plausibel sein. Die Auswahlkriterien für die relevanten Studien der Indikation Migräne können Tabelle 13 entnommen werden.

Tabelle 13. Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<i>Population</i> (Patienten)	<p>Patienten mit Migräne (definiert entsprechend der IHS-Kriterien [21], andere Kriterien akzeptiert, falls sie mit IHS-Kriterien im Wesentlichen übereinstimmen), keine Einschränkung bezüglich Erkrankungsdauer, Häufigkeit, Schwere oder Art der Migräne (mit und ohne Aura, auch menstruationsbedingt)</p> <p>Erwachsene (Mehrheit der Studienteilnehmer ist älter als 18 Jahre), auch Patienten mit Migräneprophylaxe akzeptiert</p>	<p>Patienten mit anderen Kopfschmerzformen als Migräne, nicht genau definierte Kopfschmerzformen, Mischformen oder gemischte Patientenkollektive mit verschiedenen Kopfschmerzformen (z. B. Migräne und Spannungskopfschmerz)</p> <p>Kinder und Jugendliche (Mehrheit der Studienteilnehmer ist jünger als 18 Jahre)</p>
<i>Intervention</i> (Verum)	<p>OTC-Wirkstoff, OTC-Dosierung (z. B. ASS, 500-1000 mg Einzeldosis), Einzeldosis für eine Migräneattacke (bei mehreren Dosen, nur erste Dosis)</p> <p>orale Applikation (unterschiedliche Formulierungen möglich)</p> <p>therapeutische Anwendung (bei Migräneattacken mit moderater bis schwerer Intensität, milde Intensität nur in Ausnahmefällen), eigenständige Anwendung durch den Patienten (OTC-Setting)</p>	<p>Kombinationen mit einem anderen Wirkstoffen (Kombipräparate oder gleichzeitige Anwendung der Einzelsubstanzen)</p> <p>parenterale Applikation</p> <p>prophylaktische Anwendung</p>
<i>Comparison</i> (Kontrolle)	Placebokontrolle	ausschließlich Aktivkontrolle ohne Placebokontrolle, keine Kontrolle
<i>Outcome</i> (Endpunkte)	mindestens einer der definierten Endpunkte wird berichtet (vgl. 3.1.2 und 8.1)	keiner der definierten Endpunkte wird berichtet
<i>Methodik</i> (Studiendesign)	<p>RCTs: randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind</p> <p>Parallelgruppen-Design, Cross-over-Design mit adäquater Wash-out-Phase</p> <p>Analyseeinheit ist individueller Patient (keine Mehrfachberücksichtigung eines Patienten durch verschiedene Messungen), Einzeldosis für eine Migräneattacke (aufeinanderfolgende Migräneattacken, nur wenn Endpunkte für die erste Attacke separat berichtet werden)</p>	<p>Beobachtungsstudien</p> <p>RCTs, falls nicht randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind</p>

3.2.3 Recherchestrategien

In den nachfolgenden Tabellen sind die verwendeten Suchstrategien der elektronischen Datenbanksuche sowie Angaben zur Anzahl der Treffer und zu den Suchdaten für die jeweiligen Wirkstoffe aufgelistet. Die Angaben beziehen sich auf die zuletzt durchgeführte und damit aktuellste Recherche. Zusätzlich sind für jeden Wirkstoff die Referenzen der systematischen Übersichtsarbeiten, Leitlinien und Studien aufgeführt, die im Rahmen der Handsuche berücksichtigt wurden.

Acetylsalicylsäure

Tabelle 14. Suchstrategie für Acetylsalicylsäure

Datenbank	MEDLINE (via PubMed)	CENTRAL
Suchstrategie	#1: Aspirin [mh] #2: aspirin [tw] OR acetylsalicylic acid [tw] OR ASA [tw] OR ASS [tw] OR 2-acetoxybenzoic acid [tw] OR acetylsalicylate [tw] OR o-acetylsalicylic acid [tw] #3: #1 OR #2 #4: Migraine Disorders [mh] #5: Headache [mh] #6: Headache Disorders [mh] #7: headach* [tw] OR migrain* [tw] OR cephalgi* [tw] OR cephalalgi* [tw] #8: #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9: randomized controlled trial [pt] #10: controlled clinical trial [pt] #11: randomized [tiab] #12: placebo [tiab] #13: drug therapy [sh] #14: randomly [tiab] #15: trial [tiab] #16: groups [tiab] #17: #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 #18: Animals [mh] NOT Humans [mh] #19: #17 NOT #18 #20: #3 AND #8 AND #19	#1: MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees #2: aspirin OR acetylsalicylic acid OR ASA OR ASS OR 2-acetoxybenzoic acid OR acetylsalicylate OR o-acetylsalicylic acid: ti,ab,kw #3: #1 OR #2 #4: MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees #5: MeSH descriptor: [Headache] explode all trees #6: MeSH descriptor: [Headache Disorders] explode all trees #7: headach* OR migrain* OR cephalgi* OR cephalalgi*: ti,ab,kw #8: #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9: randomized controlled trial: pt #10: MeSH descriptor: [Double-Blind Method] explode all trees #11: random*: ti,ab,kw #12: #9 OR #10 OR #11 #13: #3 AND #8 AND #12 #14: limit #13 to trials (CENTRAL)
Trefferanzahl (Suchdatum)	817 (01.02.2018)	618 (02.02.2018)

Anmerkungen. PubMed: [mh] = MeSH term (exploded); [mh:noexp] = MeSH term (not exploded); [tw] = text word; [pt] = publication type; [tiab] = title/abstract; [sh] = MeSH subheading; CENTRAL: ti,ab,kw = title, abstract, keywords; pt = publication type

Im Rahmen der Handsuche wurden für Acetylsalicylsäure systematische Übersichtsarbeiten bzw. Meta-Analysen [186, 187], verschiedene Leitlinien [38, 42, 53, 54, 188–195] und die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien (vgl. 3.2.4) herangezogen, um diese nach weiteren relevanten Studien zu durchsuchen.

Ibuprofen

Tabelle 15. Suchstrategie für Ibuprofen

Datenbank	MEDLINE (via PubMed)	CENTRAL
Suchstrategie	#1: Ibuprofen [mh] #2: ibuprofen [tw] OR brufen [tw] OR isobutylphenyl propanoic acid [tw] OR isobutylphenyl propionic acid [tw] #3: #1 OR #2 #4: Migraine Disorders [mh] #5: Headache [mh] #6: Headache Disorders [mh] #7: headach* [tw] OR migrain* [tw] OR cephalgi* [tw] OR cephalalgi* [tw] #8: #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9: randomized controlled trial [pt] #10: controlled clinical trial [pt] #11: randomized [tiab] #12: placebo [tiab] #13: drug therapy [sh] #14: randomly [tiab] #15: trial [tiab] #16: groups [tiab] #17: #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 #18: Animals [mh] NOT Humans [mh] #19: #17 NOT #18 #20: #3 AND #8 AND #19	#1: MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees #2: ibuprofen OR brufen OR isobutylphenyl propanoic acid OR isobutylphenyl propionic acid: ti,ab,kw #3: #1 OR #2 #4: MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees #5: MeSH descriptor: [Headache] explode all trees #6: MeSH descriptor: [Headache Disorders] explode all trees #7: headach* OR migrain* OR cephalgi* OR cephalalgi*: ti,ab,kw #8: #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9: randomized controlled trial: pt #10: MeSH descriptor: [Double-Blind Method] explode all trees #11: random*: ti,ab,kw #12: #9 OR #10 OR #11 #13: #3 AND #8 AND #12 #14: limit #13 to trials (CENTRAL)
Trefferanzahl (Suchdatum)	286 (03.02.2018)	254 (03.02.2018)

Anmerkungen. PubMed: [mh] = MeSH term (exploded); [mh:noexp] = MeSH term (not exploded); [tw] = text word; [pt] = publication type; [tiab] = title/abstract; [sh] = MeSH subheading; CENTRAL: ti,ab,kw = title, abstract, keywords; pt = publication type

Im Rahmen der Handsuche wurden für Ibuprofen verschiedene systematische Reviews [196, 197], Leitlinien [38, 42, 53, 54, 188–195] und die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien (vgl. 3.2.4) herangezogen, um diese nach weiteren relevanten Studien zu durchsuchen.

Paracetamol

Tabelle 16. Suchstrategie für Paracetamol

Datenbank	MEDLINE (via PubMed)	CENTRAL
Suchstrategie	#1: Acetaminophen [mh] #2: acetaminophen [tw] OR paracetamol [tw] OR PCM [tw] OR APAP [tw] OR N-acetyl-p-aminophenol [tw] OR N-acetyl-4-aminophenol [tw] OR 4-acetaminophenol [tw] #3: #1 OR #2 #4: Migraine Disorders [mh] #5: Headache [mh] #6: Headache Disorders [mh] #7: headach* [tw] OR migrain* [tw] OR cephalgi* [tw] OR cephalgi* [tw] #8: #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9: randomized controlled trial [pt] #10: controlled clinical trial [pt] #11: randomized [tiab] #12: placebo [tiab] #13: drug therapy [sh] #14: randomly [tiab] #15: trial [tiab] #16: groups [tiab] #17: #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 #18: Animals [mh] NOT Humans [mh] #19: #17 NOT #18 #20: #3 AND #8 AND #19	#1: MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees #2: acetaminophen OR paracetamol OR PCM OR APAP OR N-acetyl-p-amino-phenol OR N-acetyl-4-aminophenol OR 4-acetaminophenol: ti,ab,kw #3: #1 OR #2 #4: MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees #5: MeSH descriptor: [Headache] explode all trees #6: MeSH descriptor: [Headache Disorders] explode all trees #7: headach* OR migrain* OR cephalgi* OR cephalgi*: ti,ab,kw #8: #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9: randomized controlled trial: pt #10: MeSH descriptor: [Double-Blind Method] explode all trees #11: random*: ti,ab,kw #12: #9 OR #10 OR #11 #13: #3 AND #8 AND #12 #14: limit #13 to trials (CENTRAL)
Trefferanzahl (Suchdatum)	647 (02.02.2018)	699 (02.02.2018)

Anmerkungen. PubMed: [mh] = MeSH term (exploded); [mh:noexp] = MeSH term (not exploded); [tw] = text word; [pt] = publication type; [tiab] = title/abstract; [sh] = MeSH subheading; CENTRAL: ti,ab,kw = title, abstract, keywords; pt = publication type

Im Rahmen der Handsuche wurden für Paracetamol eine systematische Übersichtsarbeit [198], verschiedene Leitlinien [38, 42, 53, 54, 188–195] und die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien (vgl. 3.2.4) herangezogen, um diese nach weiteren relevanten Studien zu durchsuchen.

Phenazon

Tabelle 17. Suchstrategie für Phenazon

Datenbank	MEDLINE (via PubMed)	CENTRAL
Suchstrategie	#1: Antipyrine [mh] #2: antipyrine [tw] OR phenazone [tw] OR antipyrin [tw] OR phenazon [tw] OR analgesine [tw] #3: #1 OR #2 #4: Migraine Disorders [mh] #5: Headache [mh] #6: Headache Disorders [mh] #7: headach* [tw] OR migrain* [tw] OR cephalgi* [tw] OR cephalalgi* [tw] #8: #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9: randomized controlled trial [pt] #10: controlled clinical trial [pt] #11: randomized [tiab] #12: placebo [tiab] #13: drug therapy [sh] #14: randomly [tiab] #15: trial [tiab] #16: groups [tiab] #17: #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 #18: Animals [mh] NOT Humans [mh] #19: #17 NOT #18 #20: #3 AND #8 AND #19	#1: MeSH descriptor: [Antipyrine] explode all trees #2: antipyrine OR phenazone OR antipyrin OR phenazon OR analgesine: ti,ab,kw #3: #1 OR #2 #4: MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees #5: MeSH descriptor: [Headache] explode all trees #6: MeSH descriptor: [Headache Disorders] explode all trees #7: headach* OR migrain* OR cephalgi* OR cephalalgi*: ti,ab,kw #8: #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9: randomized controlled trial: pt #10: MeSH descriptor: [Double-Blind Method] explode all trees #11: random*: ti,ab,kw #12: #9 OR #10 OR #11 #13: #3 AND #8 AND #12 #14: limit #13 to trials (CENTRAL)
Trefferanzahl (Suchdatum)	29 (02.02.2018)	6 (02.02.2018)

Anmerkungen. PubMed: [mh] = MeSH term (exploded); [mh:noexp] = MeSH term (not exploded); [tw] = text word; [pt] = publication type; [tiab] = title/abstract; [sh] = MeSH subheading; CENTRAL: ti,ab,kw = title, abstract, keywords; pt = publication type

Im Rahmen der Handsuche wurden für Phenazon verschiedene Leitlinien [38, 42, 53, 54, 188–195] und die Referenzliste der eingeschlossenen Studie (vgl. 3.2.4) herangezogen, um diese nach weiteren relevanten Studien zu durchsuchen.

Naratriptan

Tabelle 18. Suchstrategie für Naratriptan

Datenbank	MEDLINE (via PubMed)	CENTRAL
Suchstrategie	#1: Naratriptan [nm] #2: naratriptan [tw] OR Colatan [tw] OR Amerge [tw] OR Naramig [tw] OR Formigran [tw] #3: #1 OR #2 #4: Migraine Disorders [mh] #5: Headache [mh] #6: Headache Disorders [mh] #7: headach* [tw] OR migrain* [tw] OR cephalgi* [tw] OR cephalalgi* [tw] #8: #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9: randomized controlled trial [pt] #10: controlled clinical trial [pt] #11: randomized [tiab] #12: placebo [tiab] #13: drug therapy [sh] #14: randomly [tiab] #15: trial [tiab] #16: groups [tiab] #17: #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 #18: Animals [mh] NOT Humans [mh] #19: #17 NOT #18 #20: #3 AND #8 AND #19	#1: naratriptan OR Colatan OR Amerge OR Naramig OR Formigran: ti,ab,kw #2: MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees #3: MeSH descriptor: [Headache] explode all trees #4: MeSH descriptor: [Headache Disorders] explode all trees #5: headach* OR migrain* OR cephalgi* OR cephalalgi*: ti,ab,kw #6: #2 OR #3 OR #4 OR #5 #7: randomized controlled trial: pt #8: MeSH descriptor: [Double-Blind Method] explode all trees #9: random*: ti,ab,kw #10: #7 OR #8 OR #9 #11: #1 AND #6 AND #10 #12: limit #11 to trials (CENTRAL)
Trefferanzahl (Suchdatum)	218 (02.02.2018)	36 (02.02.2018)

Anmerkungen. PubMed: [mh] = MeSH term (exploded); [mh:noexp] = MeSH term (not exploded); [tw] = text word; [pt] = publication type; [tiab] = title/abstract; [sh] = MeSH subheading; [nm] = supplementary concept; CENTRAL: ti,ab,kw = title, abstract, keywords; pt = publication type

Im Rahmen der Handsuche wurden für Naratriptan verschiedene systematische Reviews [199–202], Leitlinien [38, 42, 53, 54, 188–195] und die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien (vgl. 3.2.4) herangezogen, um diese nach weiteren relevanten Studien zu durchsuchen.

Almotriptan

Tabelle 19. Suchstrategie für Almotriptan

Datenbank	MEDLINE (via PubMed)	CENTRAL
Suchstrategie	#1: Almotriptan [nm] #2: almotriptan [tw] OR Almogran [tw] OR Almotrex [tw] OR Amignul [tw] OR Axert [tw] OR Dolortriptan [tw] #3: #1 OR #2 #4: Migraine Disorders [mh] #5: Headache [mh] #6: Headache Disorders [mh] #7: headach* [tw] OR migrain* [tw] OR cephalgi* [tw] OR cephalalgi* [tw] #8: #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9: randomized controlled trial [pt] #10: controlled clinical trial [pt] #11: randomized [tiab] #12: placebo [tiab] #13: drug therapy [sh] #14: randomly [tiab] #15: trial [tiab] #16: groups [tiab] #17: #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 #18: Animals [mh] NOT Humans [mh] #19: #17 NOT #18 #20: #3 AND #8 AND #19	#1: almotriptan OR Almogran OR Almo- trex OR Amignul OR Axert OR Dolortrip- tan: ti,ab,kw #2: MeSH descriptor: [Migraine Disor- ders] explode all trees #3: MeSH descriptor: [Headache] explode all trees #4: MeSH descriptor: [Headache Disor- ders] explode all trees #5: headach* OR migrain* OR cephalgi* OR cephalalgi*: ti,ab,kw #6: #2 OR #3 OR #4 OR #5 #7: randomized controlled trial: pt #8: MeSH descriptor: [Double-Blind Method] explode all trees #9: random*: ti,ab,kw #10: #7 OR #8 OR #9 #11: #1 AND #6 AND #10 #12: limit #11 to trials (CENTRAL)
Trefferanzahl (Suchdatum)	225 (03.02.2018)	69 (03.02.2018)

Anmerkungen. PubMed: [mh] = MeSH term (exploded); [mh:noexp] = MeSH term (not exploded); [tw] = text word; [pt] = publication type; [tiab] = title/abstract; [sh] = MeSH subheading; [nm] = supplementary concept; CENTRAL: ti,ab,kw = title, abstract, keywords; pt = publication type

Im Rahmen der Handsuche wurden für Almotriptan verschiedene systematische Reviews [200–203], Leitlinien [38, 42, 53, 54, 188–195] und die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien (vgl. 3.2.4) herangezogen, um diese nach weiteren relevanten Studien zu durchsuchen.

3.2.4 Studienauswahl und Datenextraktion

Die Treffer der elektronischen Datenbanksuche und die im Zuge der Handsuche betrachtete Literatur wurden entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien auf relevante Studien gescreent. Insgesamt haben 33 Studien die Einschlusskriterien erfüllt, sodass sechs Studien für ASS, acht Studien für Ibuprofen, vier Studien für Paracetamol, eine Studie für Phenazon, sieben Studien für Naratriptan und sieben Studien für Almotriptan eingeschlossen werden konnten. In Tabelle 20 sind die eingeschlossenen Studien mit *Study ID* und Referenz erfasst.

Tabelle 20. Eingeschlossene Studien

	ASS	Ibuprofen	Paraceta- mol	Phenazon	Naratriptan	Almotriptan
RCTs	Boureau 1994 [204]	Sandrini 1998 [210]	Hoernecke 1993 [217]	Göbel 2004 [221]	Klassen 1997 [222]	Pascual 2000 [229]
	Lange 2000 [205]	Kellstein 2000 [211]	Lipton 2000 [218]		Mathew 1997 [223]	Dahlöf 2001 [230]
	MacGregor 2002 [206]	Codispoti 2001 [212]	Freitag 2008 [219]		Bomhof 1999 [224]	Dowson 2002 [231]
	Diener 2004a [207]	Diener 2004b [208]	Prior 2010 [220]		Havanka 2000 [225]	Diener 2005 [232]
	Diener 2004b [208]	Misra 2004 [213]			Stark 2000 [226]	Mathew 2007 [233]
	Lipton 2005 [209]	Goldstein 2006 [214]			Garcia-Ramos 2003 [227]	Goadsby 2008 [234]
		Saper 2006 [215]			Massiou 2005 [228]	Allais 2011 [235]
		Misra 2007 [216]				
Cochrane Reviews	Kirthi 2013 [186]	Rabbie 2013 [196]	Derry 2013 [198]			

Anmerkungen. Diener 2005: Zu dieser Studie konnte zusätzlich eine identische Publikation [236] und eine Publikation mit ergänzenden Daten [237] gefunden werden. Mathew 2007: Zu dieser Studie konnte zusätzlich eine Publikation mit ergänzenden Daten [238] gefunden werden.

Detaillierte Informationen zu den einzelnen Studien wurden im Kontext der Datenextraktion zusammengestellt, um die nachfolgende Datenanalyse zu erleichtern. Die zentralen Charakteristika bezüglich der Methoden, Studienteilnehmer, Interventionen und Endpunkte wurden festgehalten. Zudem wurden konkrete Daten zu den Endpunkten und die Ergebnisse der *Risk of Bias* Beurteilung notiert. Diese Daten sollen hier nicht explizit aufgeführt werden, da die wesentlichen Ergebnisse in den nachfolgenden Kapiteln dargestellt werden.

Für Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und Paracetamol konnten spezifische, aktuelle und qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten (Cochrane-Reviews) gefunden werden, die für diese Wirkstoffe zusätzlich als Auswertungsgrundlage verwendet wurden. Diese systematischen Reviews sind ebenfalls mit den jeweiligen Referenzen in Tabelle 20 angegeben.

Da für Phenazon nur eine Studie eingeschlossen werden konnte und diese Studie nicht alle zu analysierenden Endpunkte beinhaltet, wurde in diesem Fall eine weitere Suche nach Beobachtungsstudien durchgeführt. Es konnte jedoch keine relevante Beobachtungsstudie identifiziert werden.

3.2.5 Datenanalyse

In den nachfolgenden Abbildungen werden die mittels RevMan erhaltenen *Forest Plots* für die untersuchten Endpunkte Schmerzfreiheit nach zwei Stunden und Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (innerhalb von 24 Stunden) dargelegt. Beide Endpunkte stellen den jeweils wichtigsten Endpunkt für die Wirksamkeits- bzw. Verträglichkeitsbeurteilung dar und sollen daher ausführlicher beschrieben werden. Die *Forest Plots* aller weiteren Endpunkte sind im Anhang unter 8.2 enthalten. Falls ein *Poolen* der Daten für einzelne Endpunkte nicht möglich oder sinnvoll war, wurden die Studienergebnisse nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst, sondern lediglich beschrieben.

Acetylsalicylsäure

Für den Endpunkt PF2 konnten Daten aus allen sechs eingeschlossenen Studien berücksichtigt werden. Die Dosierung von ASS betrug in allen Studien 1000 mg, mit Ausnahme der Studie von MacGregor et al. [206], in der eine Dosierung von 900 mg untersucht wurde. Neben der normalen Standard-Tablette, die in den Studien von Boureau et al. [204] und Lipton et al. [209] eingesetzt wurde, untersuchten die anderen Studien schnell lösliche Arzneiformen, wie Brausetabletten [205, 207, 208] oder eine sich in der Mundhöhle auflösende Formulierung [206]. In der Verumgruppe waren 240 von 1008 Studienteilnehmern nach zwei Stunden schmerzfrei, während in der Placebogruppe nur 117 von 1019 den Endpunkt erreichten. Damit ergibt sich ein statistisch signifikantes Relatives Risiko von 2,08 (95%-KI 1,70–2,55) (vgl. Abbildung 14). Für den Endpunkt UAW konnten Daten aus fünf Studien ausgewertet werden. Die Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen UAWs auftraten, betrug unter ASS 1000 mg 116 von 941 und unter Placebo 90 von 951. Das RR von 1,30 (95%-KI

1,00–1,68) zeigt ein leicht erhöhtes Risiko für UAWs unter ASS, es ist jedoch nicht statistisch signifikant (vgl. Abbildung 15). Die *Forest Plots* der übrigen Endpunkte werden im Anhang unter 8.2 dargestellt (Abbildung 37, Abbildung 38, Abbildung 39, Abbildung 40, Abbildung 41). Für den Endpunkt Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach zwei Stunden konnte kein *Forest Plot* erstellt werden, daher werden die Daten im Anhang nur beschrieben. Für die Auswertungen und *Forest Plots* wurde der Cochrane-Review von Kirthi et al. [186] herangezogen. Zusätzlich wurden die Einzelstudien betrachtet, sodass die Analysen zum Teil angepasst und die *Forest Plots* mittels RevMan modifiziert wurden. Beispielsweise wurden in dem Review von Kirthi et al. fehlerhafte Daten für den Endpunkt HR1 eingesetzt, die entsprechend korrigiert wurden. Für den Endpunkt Linderung der Übelkeit nach zwei Stunden wurden die Daten der Studie von Lipton et al. nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt, da sie zu einem späteren Zeitpunkt (nach drei Stunden) erhoben wurden.

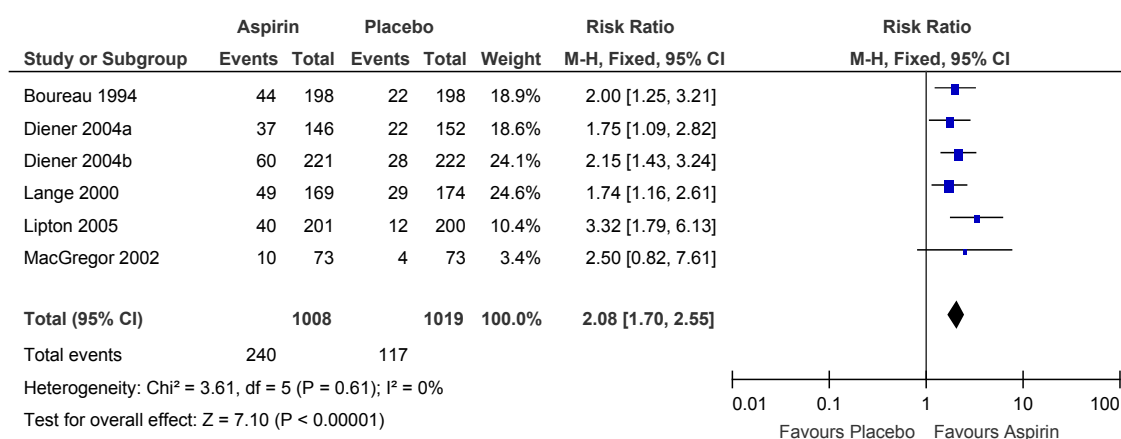


Abbildung 14. Forest Plot: Schmerzfreiheit nach 2 h für ASS 900 mg oder 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [186])

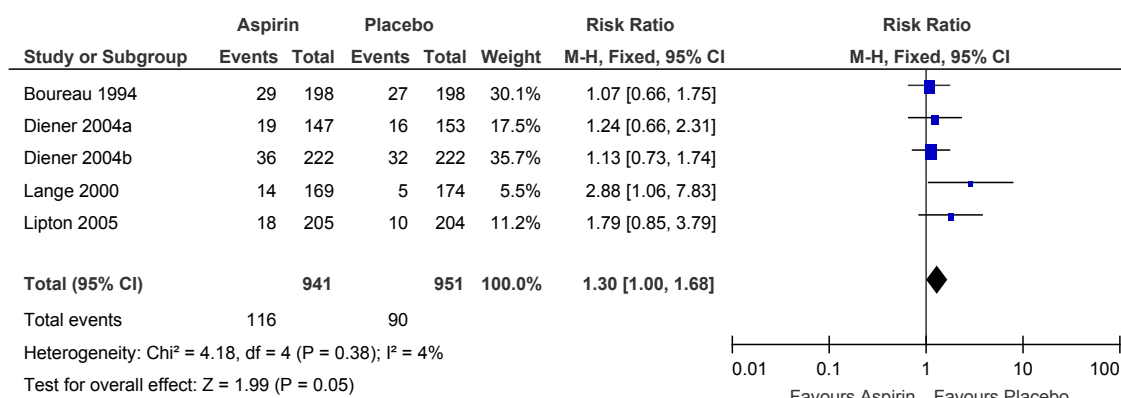


Abbildung 15. Forest Plot: UAW (innerhalb von 24 h) für ASS 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [186])

Ibuprofen

Die untersuchte Dosierung in den eingeschlossenen Studien betrug 400 mg. Ähnlich wie bei ASS wurden auch hier neben der normalen Standard-Tablette schnell verfügbare Formulierungen verwendet. In der Studie von Kellstein et al. [211] kam ein Flüssiggel zum Einsatz, während in der Studie von Sandrini et al. [210] das Ibuprofenarginat-Salz untersucht wurde. Für den Endpunkt PF2 konnten sechs der acht eingeschlossenen Studien herangezogen werden. In der Ibuprofengruppe waren 401 von 1532 Studienteilnehmern nach zwei Stunden schmerzfrei, in der Placebogruppe erreichten hingegen nur 128 von 1042 Teilnehmern den Endpunkt. Damit ergibt sich ein statistisch signifikantes Relatives Risiko von 1,92 (95%-KI 1,61–2,29) (vgl. Abbildung 16). Für den Endpunkt UAW konnten Daten aus sieben Studien ausgewertet werden. Die Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen UAWs auftraten, betrug unter Ibuprofen 230 von 1577 und unter Placebo 206 von 1080. Mit einem RR von 0,97 (95%-KI 0,82–1,14) konnte kein erhöhtes Risiko für UAWs unter Ibuprofen festgestellt werden (vgl. Abbildung 17). Die *Forest Plots* der übrigen Endpunkte werden im Anhang unter 8.2 dargestellt (Abbildung 42, Abbildung 43, Abbildung 44, Abbildung 45, Abbildung 46, Abbildung 47). Auch für Ibuprofen lag ein Cochrane-Review [196] vor, der zur Auswertung herangezogen wurde. Durch die zusätzliche Analyse der Einzelstudien ergaben sich für einige Endpunkte Anpassungen der Auswertungen und *Forest Plots*.

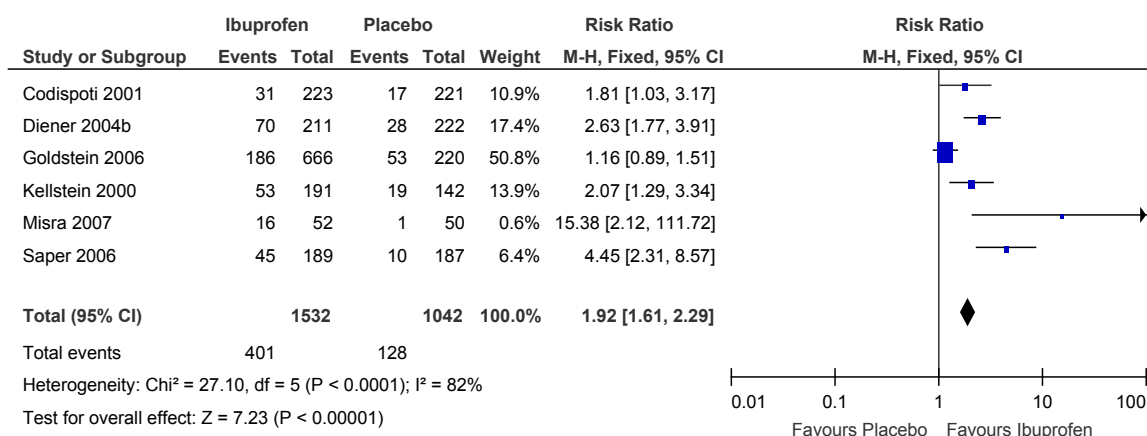


Abbildung 16. Forest Plot: Schmerzfreiheit nach 2 h für Ibuprofen 400 mg versus Placebo (modifiziert nach [196])

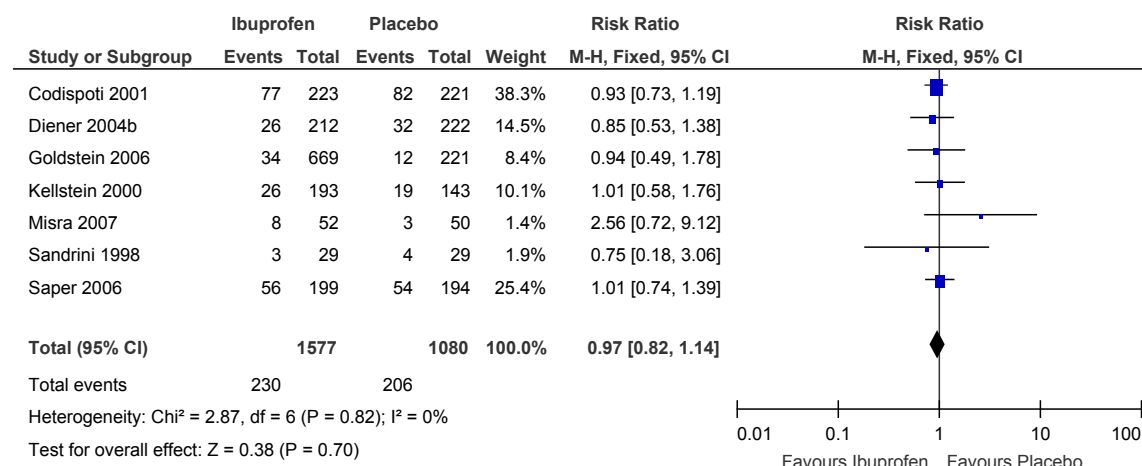


Abbildung 17. Forest Plot: UAW (innerhalb von 24 h) für Ibuprofen 400 mg versus Placebo (modifiziert nach [196])

Paracetamol

In allen eingeschlossenen Studien wurde eine Dosierung von 1000 mg Paracetamol in Form normaler Tabletten untersucht. Für den Endpunkt PF2 konnten Daten aus allen vier eingeschlossenen Studien berücksichtigt werden. In der Verumgruppe erreichten 157 von 655 Studienteilnehmern den Endpunkt Schmerzfreiheit nach zwei Stunden, während es in der Placebogruppe 101 von 638 waren. Damit ergibt sich ein statistisch signifikantes Relatives Risiko von 1,52 (95%-KI 1,22–1,90) (vgl. Abbildung 18). Für den Endpunkt UAW konnten ebenfalls Daten aller vier Studien ausgewertet werden. Die Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen UAWs auftraten, betrug unter Paracetamol 117 von 767 und unter Placebo 144 von 771. Mit einem RR von 0,78 (95%-KI 0,64–0,95) konnte kein erhöhtes Risiko für UAWs unter Paracetamol festgestellt werden (vgl. Abbildung 19). Die *Forest Plots* der übrigen Endpunkte werden im Anhang unter 8.2 dargestellt (Abbildung 48, Abbildung 49, Abbildung 50, Abbildung 51, Abbildung 52). Für den Endpunkt SHR24 konnten jedoch keine Daten ausgewertet werden. Es war ebenfalls ein Cochrane-Review [198] für Paracetamol verfügbar, der zur Auswertung herangezogen wurde. Durch die zusätzliche Analyse der Einzelstudien wurden auch hier die Auswertungen und *Forest Plots* für einige Endpunkte angepasst.

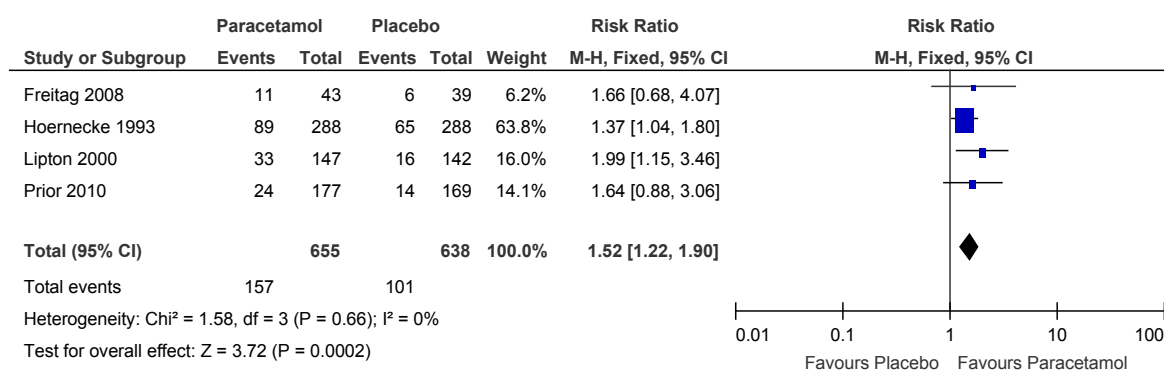


Abbildung 18. Forest Plot: Schmerzfreiheit nach 2 h für Paracetamol 1000 mg versus Placebo
(modifiziert nach [198])

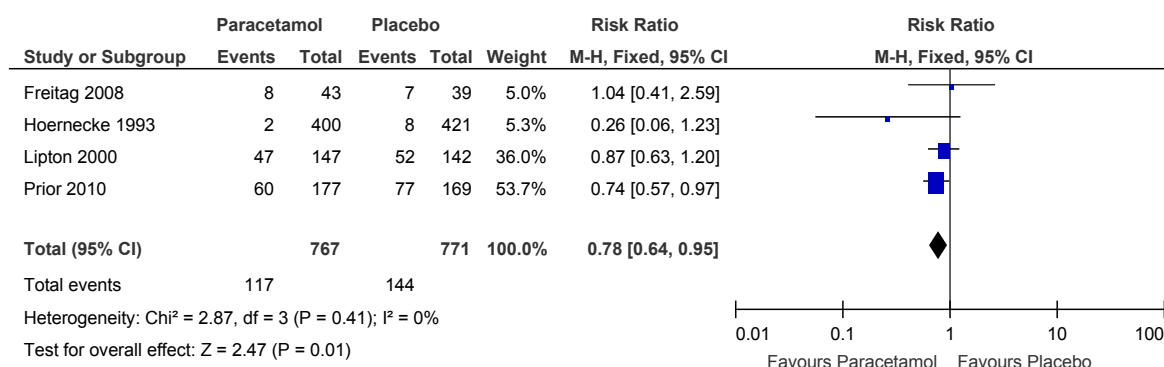


Abbildung 19. Forest Plot: UAW (innerhalb von 24 h) für Paracetamol 1000 mg versus Placebo
(modifiziert nach [198])

Phenazon

Für Phenazon konnte nur eine Studie [221] eingeschlossen werden, welche den Wirkstoff in einer Dosierung von 1000 mg in Form von Tabletten untersuchte. Im Folgenden werden die Ergebnisse der untersuchten Endpunkte aus dieser Studie nur beschrieben, da keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. In der Phenazongruppe waren 29 von 105 Studienteilnehmern nach zwei Stunden schmerzfrei, in der Placebogruppe waren es hingegen 14 von 103 Teilnehmern. Damit ergibt sich ein statistisch signifikantes RR von 2,03 (95%-KI 1,14–3,62). Unter Phenazon betrug die Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen UAWs auftraten, 12 von 120, unter Placebo waren es 6 von 120. Daraus ergab sich ein RR von 2,00 (95%-KI 0,78–5,15), welches auf ein erhöhtes Risiko für UAWs unter Phenazon hinweist. Allerdings ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der übrigen Endpunkte werden im Anhang unter 8.2 beschrieben. Für die Endpunkte HR1 und Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach zwei Stunden waren jedoch keine Daten verfügbar.

Naratriptan

In allen eingeschlossenen Studien wurde Naratriptan in einer Dosierung von 2,5 mg untersucht. Mit Ausnahme der Studie von Garcia-Ramos et al. [227] wurde der Wirkstoff in Form normaler Tabletten untersucht. In der genannten Studie wurde eine Kapsel verwendet, für die aber Bioäquivalenz zur herkömmlichen Tabletten nachgewiesen wurde. Für den Endpunkt PF2 konnten Daten aus vier der sieben eingeschlossenen Studien berücksichtigt werden. In der Naratriptangruppe waren 133 von 618 Teilnehmern nach zwei Stunden schmerzfrei, in der Placebogruppe erreichten 57 von 417 den Endpunkt. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikantes Relatives Risiko von 1,60 (95%-KI 1,22–2,11) (vgl. Abbildung 20). Für den Endpunkt UAW konnten Daten aus allen sieben eingeschlossenen Studien ausgewertet werden. Die Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen UAWs auftraten, betrug unter Naratriptan 328 von 1264 und unter Placebo 273 von 1077. Das RR von 1,00 (95%-KI 0,87–1,15) deutet auf kein erhöhtes Risiko für UAWs unter Naratriptan hin (vgl. Abbildung 21). Die *Forest Plots* der übrigen Endpunkte werden im Anhang unter 8.2 dargestellt (Abbildung 53, Abbildung 54, Abbildung 55, Abbildung 56, Abbildung 57, Abbildung 58).

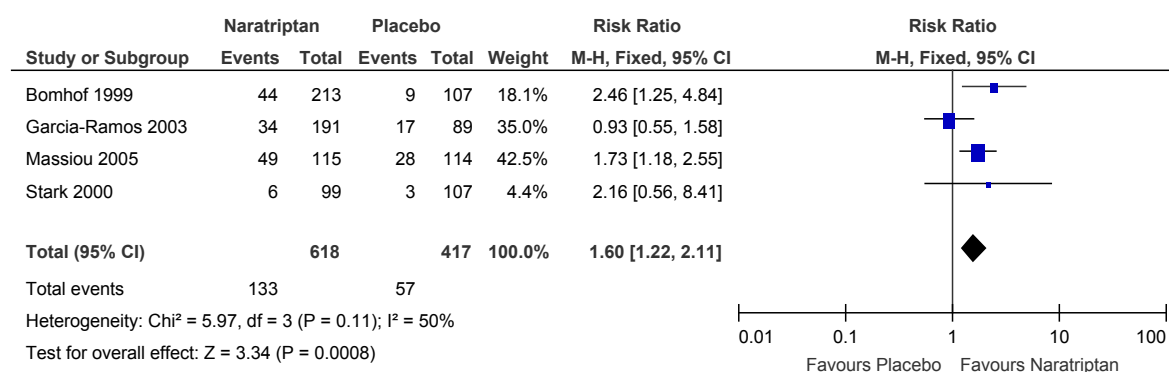


Abbildung 20. Forest Plot: Schmerzfreiheit nach 2 h für Naratriptan 2,5 mg versus Placebo

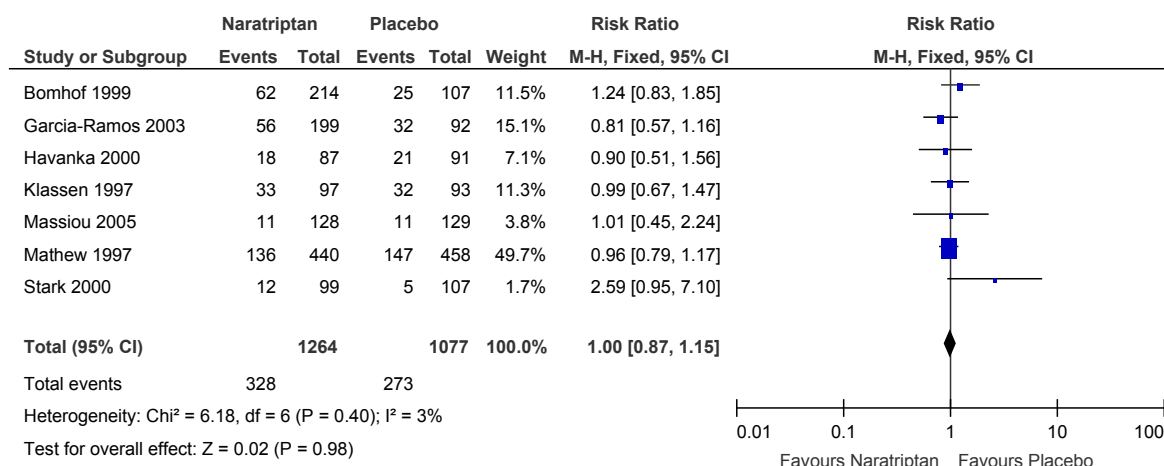


Abbildung 21. Forest Plot: UAW (innerhalb von 24 h) für Naratriptan 2,5 mg versus Placebo

Almotriptan

Die untersuchte Dosierung betrug in allen eingeschlossenen Studien 12,5 mg Almotriptan in Form normaler Tabletten. Nur in der Studie von Dowson et al. [231] wurden die Interventionen in Form von Kapseln untersucht. Für den Endpunkt PF2 konnten Daten aus allen sieben eingeschlossenen Studien ausgewertet werden. In der Almotriptangruppe erreichten 497 von 1301 Studienteilnehmern den Endpunkt PF2, während in der Placebogruppe 176 von 936 Teilnehmern nach zwei Stunden schmerzfrei waren. Folglich ergibt sich ein statistisch signifikantes Relatives Risiko von 2,12 (95%-KI 1,81–2,47) (vgl. Abbildung 22). Für den Endpunkt UAW konnten ebenfalls Daten aller sieben Studien berücksichtigt werden. Die Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen UAWs auftraten, betrug unter Almotriptan 153 von 1325 und unter Placebo 79 von 965. Das RR von 1,20 (95%-KI 0,93–1,56) deutet auf ein leicht erhöhtes Risiko für UAWs unter Almotriptan hin, es ist jedoch nicht statistisch signifikant (vgl. Abbildung 23). Die *Forest Plots* der übrigen Endpunkte werden im Anhang unter 8.2 dargestellt (Abbildung 59, Abbildung 60, Abbildung 61, Abbildung 62). Für die Endpunkte SHR24 und Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach zwei Stunden konnten keine *Forest Plots* erstellt werden, daher werden die Daten im Anhang nur beschrieben.

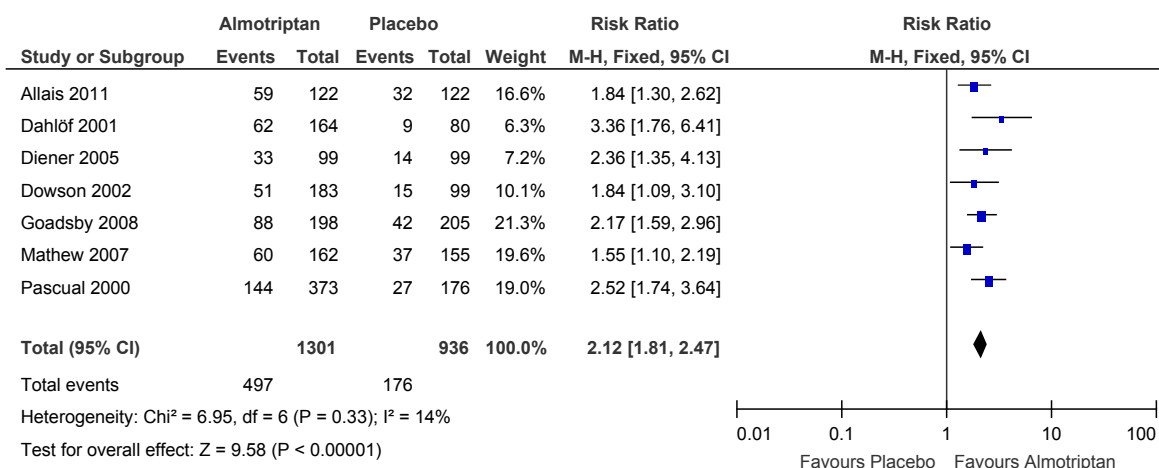


Abbildung 22. Forest Plot: Schmerzfreiheit nach 2 h für Almotriptan 12,5 mg versus Placebo

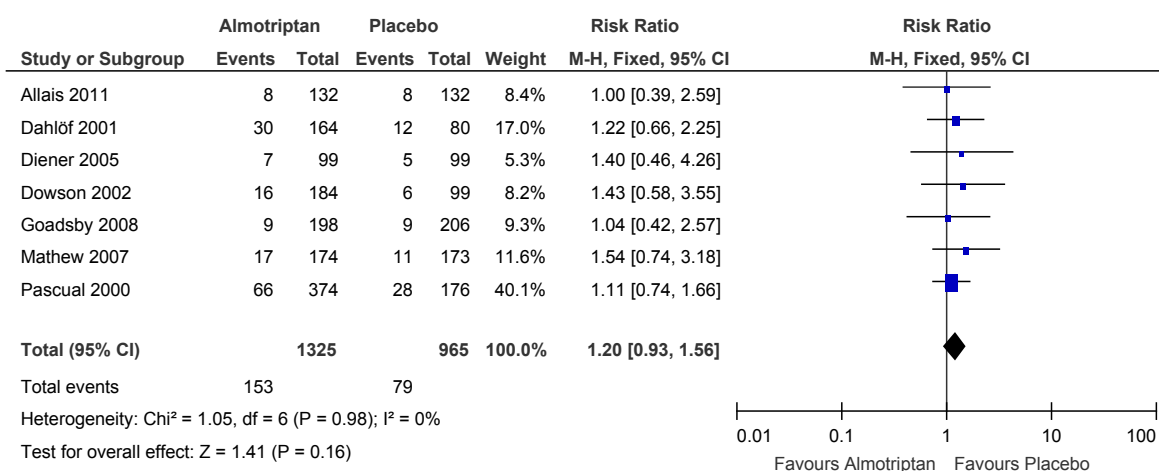


Abbildung 23. Forest Plot: UAW (innerhalb von 24 h) für Almotriptan 12,5 mg versus Placebo

3.2.6 Qualitätsbewertung der Evidenz

Die Qualitätsbewertung der Evidenz nach GRADE erfolgt Endpunkt-spezifisch. Im Folgenden werden die Ergebnisse und zugrundeliegenden Überlegungen für den primären Endpunkt PF2 dargestellt. Die Ergebnisse der übrigen Endpunkte können dem Anhang unter 8.3 entnommen werden. Dort werden die Evidenzprofile der Wirkstoffe aufgeführt, in denen alle Qualitätsbeurteilungen mit Begründungen zusammengefasst sind.

Acetylsalicylsäure

Aufgrund des Studiendesigns der eingeschlossenen Studien (RCTs) beginnt die Beurteilung mit einer Einstufung in die höchste Kategorie. Für die anschließende Bewertung des Risikos

für Bias wurde eine *Risk of Bias Summary* erstellt (Abbildung 24), da hiermit eine Gesamtbiasbeurteilung aller Studien, die Daten für den jeweiligen Endpunkt liefern, vorgenommen werden kann. Für den Endpunkt PF2 wurden alle sechs eingeschlossenen Studien betrachtet. Unter Berücksichtigung der Studiengrößen und der Bedeutung der Domänen bei der Beurteilung von Schmerzen, konnte kein schwerwiegendes Risiko für Bias festgestellt werden. Ein mögliches Risiko durch Interessenkonflikte hat, wenn überhaupt, nur einen geringen Einfluss, da die übrigen Domänen keine methodischen Schwächen aufweisen.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Boureau 1994			+	+		+	
Diener 2004a	+		+	+	+	+	-
Diener 2004b	+		+	+	+	+	-
Lange 2000					+	+	-
Lipton 2005			+	+		+	-
MacGregor 2002			+	+		-	

Abbildung 24. *Risk of Bias Summary* der Studien für Acetylsalicylsäure

Daraufhin wurden die Ergebnisse für den Endpunkt PF2 auf Heterogenität geprüft. Weder die graphischen Darstellungen im *Forest Plot*, noch der statistische Test ($p = 0,61$) oder das Heterogenitätsmaß I^2 von 0 % deuten auf inkonsistente Ergebnisse hin (vgl. Abbildung 14).

Unter dem Kriterium Indirektheit wurde die Besonderheit des OTC-Settings berücksichtigt. Da es sich bei einigen der Studienpopulationen um Patienten handelt, die in Behandlung bei Neurologen oder Migränespezialisten waren, sind die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den durchschnittlichen Migränepatienten oder OTC-Patienten übertragbar. Die Patienten in den Studien leiden möglicherweise unter einer stärkeren Migräne, sodass der Effekt in den Studien eher unterschätzt wird. Zudem wurden bestimmte Ausschlusskriterien bewusst gewählt, um eine bessere Vergleichbarkeit mit OTC-Patienten zu gewährleisten. Es wurden

beispielsweise Patienten ausgeschlossen, die während der Migräneattacke unter starkem Erbrechen leiden, in der Regel extrem eingeschränkt sind und Bettruhe benötigen oder bei denen bisher eingesetzte OTC-Analgetika bzw. verschreibungspflichtige Migränetherapeutika versagt haben. Aufgrund dieser Bemühungen wurde die vorhandene Indirektheit als nicht schwerwiegend eingestuft, sodass die Qualität nicht herabgestuft wurde. Dennoch wurden die Bedenken und Erklärungen im Evidenzprofil angegeben, um die Beurteilung transparent zu gestalten (vgl. 8.3, Tabelle 29).

Zur Beurteilung der Genauigkeit wurde überprüft, ob ein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt (vgl. Abbildung 14). Anhand des Z-Tests ($p < 0,00001$) und der Breite des Konfidenzintervalls kann von einem ausreichend präzisen Ergebnis ausgegangen werden.

Um auf einen möglichen Publikationsbias zu testen, wurde für den primären Endpunkt PF2 ein *Funnel Plot* erstellt (Abbildung 25). Es konnte jedoch kein Hinweis auf Publikationsbias gefunden werden. Zudem wurde es als unwahrscheinlich erachtet, dass zusätzliche Daten das Ergebnis entscheidend beeinflussen würden.

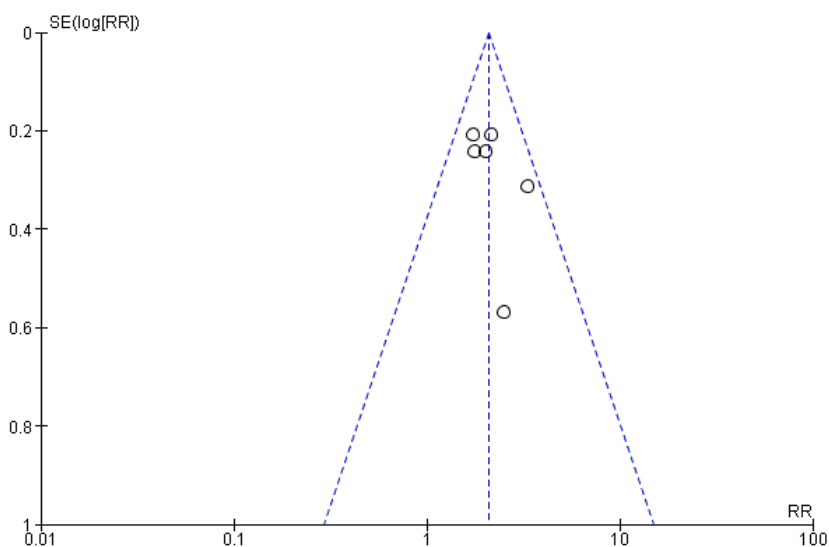


Abbildung 25. Funnel Plot: Schmerzfreiheit nach 2 h für ASS 900 mg oder 1000 mg versus Placebo

Insgesamt wurde die Qualität der Evidenz für den Endpunkt PF2 als hoch eingestuft (vgl. 8.3, Tabelle 29).

Ibuprofen

Die *Risk of Bias Summary* für Ibuprofen (Abbildung 26) zeigt, dass bei der älteren Studie von Misra et al. [213] einige methodische Einschränkungen vorliegen. Jedoch handelt es sich hier um eine sehr kleine Studie, die nur einen geringen Einfluss gegenüber der anderen Studien hat. In der Studie von Goldstein et al. [214] fehlen für einige Endpunkte konkrete Daten, sodass diese nicht ausgewertet werden konnten. Das Risiko durch mögliche Interessenkonflikte ist auch für Ibuprofen als unproblematisch anzusehen, da die betreffenden Studien keine sonstigen methodischen Mängel aufweisen. Für die Gesamtbiasbeurteilung des Endpunkts PF2 wurde die oben genannte Studie von Misra et al. [213] sowie die Studie von Sandrini et al. [210] nicht berücksichtigt, da aus diesen Studien keine Daten eingeflossen sind. Insgesamt konnte kein schwerwiegendes Risiko für Bias festgestellt werden.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Codispoti 2001	+	+	+	+	+	+	-
Diener 2004b	+		+	+	+	+	-
Goldstein 2006			+	+	+	-	
Kellstein 2000			+	+	+	+	
Misra 2004	+		-	-	-		
Misra 2007	+				+		
Sandrini 1998			+	+			
Saper 2006	+	+	+	+		+	-

Abbildung 26. *Risk of Bias Summary* der Studien für Ibuprofen

Für den Endpunkt PF2 lag eine ausgeprägte Heterogenität vor (vgl. Abbildung 16). Da diese nicht erklärt werden konnte, wurde sie als schwerwiegend eingestuft (vgl. 8.3, Tabelle 30).

Ähnlich wie bei ASS wurden auch in den Studien zu Ibuprofen Maßnahmen für eine bessere Vergleichbarkeit der Studienpopulationen mit OTC-Patienten ergriffen. Neben der Wahl bestimmter Ausschlusskriterien in mehreren Studien wurden in den Studien von Goldstein et al. [214] und Kellstein et al. [211] verschiedene Rekrutierungsmethoden eingesetzt. Dadurch soll ein möglichst breites Spektrum an Migränepatienten abgedeckt werden, um repräsentative Ergebnisse für Migränepatienten in der Allgemeinbevölkerung zu erhalten. Die Populationen waren somit weitestgehend vergleichbar mit OTC-Patienten, sodass die mögliche Indirektheit bezüglich der Patienten als nicht schwerwiegend betrachtet wurde (vgl. 8.3, Tabelle 30).

Aufgrund des statistisch signifikanten Relativen Risikos für den Endpunkt PF2 und der zugehörigen Konfidenzintervalle (vgl. Abbildung 16) wurde das Ergebnis als ausreichend genau bewertet.

Der *Funnel Plot* für den Endpunkt PF2 (Abbildung 27) ergab keinen eindeutigen Hinweis auf Publikationsbias, während in der Literatur ein Indiz für zwei möglicherweise unveröffentlichte Studien gefunden werden konnte [196]. Dennoch wurde die Qualität nicht herabgestuft, da es als unwahrscheinlich erachtet wurde, dass weitere Studien das Ergebnis maßgeblich verändern.

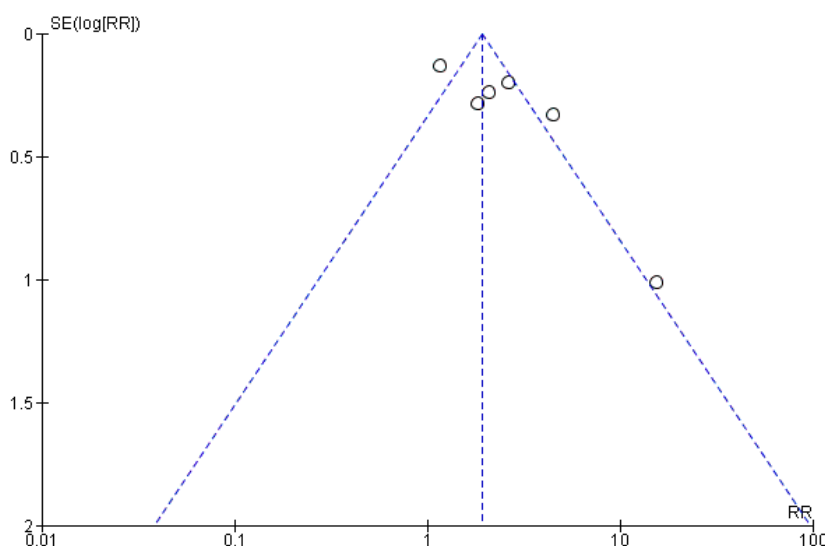


Abbildung 27. Funnel Plot: Schmerzfreiheit nach 2 h für Ibuprofen 400 mg versus Placebo

Insgesamt wurde die Qualität der Evidenz für den Endpunkt PF2 als moderat eingestuft (vgl. 8.3, Tabelle 30).

Paracetamol

Zur Beurteilung des Gesamtbiasrisikos wurde die *Risk of Bias Summary* für Paracetamol (Abbildung 28) herangezogen. Für den Endpunkt PF2 wurden alle vier eingeschlossenen Studien betrachtet. Durch die Studie von Hoernecke et al. [217] bestand ein Risiko für Bias aufgrund unvollständiger Daten. Die Studie wurde im *Cross-over-Design* durchgeführt. In die Auswertung wurden nur Daten von Teilnehmern aufgenommen, die alle Behandlungen erhalten hatten. Da vier Behandlungen vorgesehen waren, ergab sich ein hoher Datenverlust. Das Gesamtbiasrisiko wurde dennoch als nicht schwerwiegend beurteilt, da ein Risiko für Bias durch die übrigen Studien als gering betrachtet wurde.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Freitag 2008	+		+	+	+		-
Hoernecke 1993					-	+	
Lipton 2000	+	+	+	+	+	+	-
Prior 2010	+	+	+	+	+	+	-

Abbildung 28. *Risk of Bias Summary* der Studien für Paracetamol

Die Untersuchung auf Inkonsistenz ergab keinen Hinweis auf heterogene Ergebnisse des Endpunkts PF2 (vgl. Abbildung 18).

Die Indirektheit bezüglich der untersuchten Patienten wurde als nicht schwerwiegend beurteilt, da auch hier ähnliche Maßnahmen wie in den Studien zu Ibuprofen ergriffen wurden (Wahl bestimmter Ausschlusskriterien, verschiedene Methoden der Patientenrekrutierung), um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen mit OTC-Patienten zu gewährleisten. Hingegen wurde die Indirektheit bezüglich des Endpunkts PF2 als schwerwiegend eingestuft, da die Endpunktmessung in der Studie von Hoernecke et al. [217], welche einen starken Einfluss auf das Ergebnis hat, nicht der vorgesehenen Definition unter 8.1 entsprach.

Zudem ist zu erwarten, dass durch die frühzeitige Einnahme der Studienmedikation ein relevanter Anteil an Patienten mit milder Schmerzintensität berücksichtigt wurde (vgl. 8.3, Tabelle 31).

Aufgrund des statistisch signifikanten relativen Effekts und der zugehörigen Konfidenzintervalle (vgl. Abbildung 18) kann von einem ausreichend präzisen Ergebnis für den Endpunkt PF2 ausgegangen werden.

Für Paracetamol war es nicht sinnvoll, einen *Funnel Plot* mit nur vier Studien für den Endpunkt PF2 zu erstellen. Eine maßgebliche Veränderung des Ergebnisses durch nicht identifizierte Studien wurde für diesen Endpunkt als vergleichsweise unwahrscheinlich erachtet. Die Qualität wurde daher nicht für das Kriterium Publikationsbias herabgestuft.

Insgesamt wurde die Qualität der Evidenz für den Endpunkt PF2 als moderat eingestuft (vgl. 8.3, Tabelle 31).

Phenazon

In der Studie von Göbel et al. [221] konnte kein erhöhtes Risiko für Bias festgestellt werden (vgl. Abbildung 29). Dementsprechend lagen für den Endpunkt PF2 keine Qualitätseinschränkungen für dieses Kriterium vor.

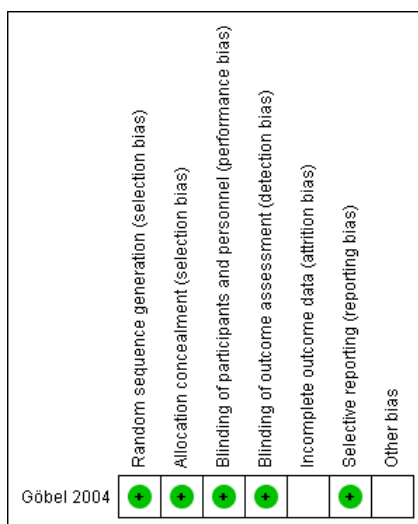


Abbildung 29. *Risk of Bias Summary* der Studie für Phenazon

Da nur eine Studie ausgewertet werden konnte, war eine Untersuchung auf Inkonsistenz nicht anwendbar.

Bezüglich der Übertragbarkeit des Ergebnisses auf OTC-Patienten bestanden leichte Bedenken. In der Studie von Göbel et al. [221] wurden die Studienteilnehmer in der Ambulanz einer Schmerzklinik rekrutiert. Patienten mit sehr häufigen Migräneattacken wurden zwar ausgeschlossen, aber es wurden keine weiteren Maßnahmen, wie in den Studien zu den bisher beschriebenen Wirkstoffen, ergriffen. Dennoch wurde die Qualität für dieses Kriterium nicht herabgestuft, da bereits einmal für das Kriterium Publikationsbias herabgestuft wurde (s. u.) und die Bedenken nicht so schwerwiegend waren, um ein zweites Mal herabzustufen (vgl. 8.3, Tabelle 32).

Das Ergebnis für den Endpunkt PF2 wurde aufgrund des statistisch signifikanten RR und der zugehörigen Konfidenzintervalle als hinreichend präzise bewertet (vgl. 3.2.5).

Da nur eine Studie vorhanden ist, besteht ein gewisses Risiko für einen Publikationsbias. Für den Endpunkt PF2 können Daten aus nicht veröffentlichten Studien das Ergebnis maßgeblich beeinflussen, da die vorhandene Studie eine geringe Fallzahl aufweist. Daher wurde die Qualität aufgrund des Risikos durch einen möglichen Publikationsbias herabgestuft (vgl. 8.3, Tabelle 32).

Insgesamt wurde die Qualität der Evidenz für den Endpunkt PF2 als moderat eingestuft (vgl. 8.3, Tabelle 32).

Naratriptan

Um das Gesamtbiasrisiko für den Endpunkt PF2 zu beurteilen, wurden in der *Risk of Bias Summary* für Naratriptan (Abbildung 30) die vier Studien betrachtet, die Daten für diesen Endpunkt liefern [224, 226–228]. Da neben einem möglichen Risiko durch Interessenkonflikte, keine weiteren methodischen Mängel festgestellt werden konnten, wurde das Risiko für Bias insgesamt als nicht schwerwiegend eingestuft.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bomhof 1999					+		-
Garcia-Ramos 2003			+	+	+	+	-
Havanka 2000	+	+			+	+	-
Klassen 1997					+		-
Massiou 2005					+		-
Mathew 1997			+	+	+		-
Stark 2000			+	+	+	+	-

Abbildung 30. *Risk of Bias Summary* der Studien für Naratriptan

Der *Forest Plot* in Abbildung 20 deutet auf eine gewisse Inkonsistenz der Ergebnisse für den Endpunkt PF2 hin. Jedoch liegt keine statistisch signifikante Heterogenität vor ($p = 0,11$), weshalb die Qualität nicht herabgestuft wurde. Zudem können die Besonderheiten hinsichtlich der Studienpopulationen und der Endpunktmessung eine mögliche Erklärung für die leichte Heterogenität sein (vgl. Indirektheit).

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf OTC-Patienten gilt Ähnliches wie für die bisher untersuchten OTC-Wirkstoffe. Insbesondere für den Endpunkt PF2 lagen jedoch Besonderheiten bei Naratriptan vor. In zwei der Studien wurden spezielle Patientenpopulationen betrachtet. Bei Stark et al. [226] wurden Patienten untersucht, die zuvor nicht auf Sumatriptan ansprachen, während in der Studie von Massiou et al. [228] Patienten mit menstruationsassoziiierter Migräne eingeschlossen wurden. In anderen Studien wurden hingegen Patienten ausgeschlossen, die bisher nicht auf Migränemedikamente angesprochen haben oder die an sehr häufigen Migräneattacken leiden. Hinsichtlich der Endpunktmessung waren ebenfalls Besonderheiten zu beachten. In der Studie von Massiou et al. wurde neben einer moderaten oder schweren auch eine milde Ausgangsschmerzintensität einbezogen. Für den Endpunkt PF2 waren daher gewisse Bedenken aufgrund der Indirektheit vorhanden. Da

die Qualität bereits einmal herabgestuft wurde (vgl. Publikationsbias) und die Einschränkungen nicht so schwerwiegend waren, wurde an dieser Stelle nicht nochmals herabgestuft (vgl. 8.3, Tabelle 33).

Aufgrund des statistisch signifikanten RR für den Endpunkt PF2 und der zugehörigen Konfidenzintervalle (vgl. Abbildung 20) wurde das Ergebnis als ausreichend genau bewertet.

Da nur vier Studien für den primären Endpunkt PF2 vorlagen, war es nicht sinnvoll einen *Funnel Plot* zu erstellen. Allerdings existieren in der Literatur Hinweise auf nicht veröffentlichte Studien [239, 240]. Aufgrund der eindeutigen Hinweise und der geringen Fallzahlen und Ereignisraten der wenigen Studien wurde eine Beeinflussung des Ergebnisses durch weitere Evidenz als möglich erachtet. Daher wurde die Qualität für das Kriterium Publikationsbias (zusammen mit den Einschränkungen bezüglich der Indirektheit) herabgestuft (vgl. 8.3, Tabelle 33).

Insgesamt wurde die Qualität der Evidenz für den Endpunkt PF2 als moderat eingestuft (vgl. 8.3, Tabelle 33).

Almotriptan

Zur Beurteilung des Gesamtbiasrisikos wurde die *Risk of Bias Summary* für Almotriptan (Abbildung 31) herangezogen. Für den Endpunkt PF2 wurden alle sieben eingeschlossenen Studien betrachtet. Das Risiko für Bias wurde insgesamt als nicht schwerwiegend eingeschätzt, da außer möglichen Interessenkonflikten keine methodischen Schwächen der übrigen Domänen vorliegen.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Allais 2011	+	+	+	+	+	+	-
Dahlöf 2001					+	+	-
Diener 2005					+	+	-
Dowson 2002					+	+	-
Goadsby 2008					+		-
Mathew 2007			+	+	+	+	-
Pascual 2000	+	+	+	+		+	-

Abbildung 31. *Risk of Bias Summary* der Studien für Almotriptan

Für den Endpunkt PF2 ergab die Prüfung auf Inkonsistenz keinen Hinweis auf heterogene Ergebnisse (vgl. Abbildung 22). Aufgrund einer gewissen Indirektheit für diesen Endpunkt (s. u.) wäre durchaus mit einer leichten Heterogenität zu rechnen gewesen, welche jedoch nicht festgestellt werden konnte. Auch die Tatsache, dass in der Studie von Dowson et al. [231] der Anteil an Patienten mit schwerer Ausgangsschmerzintensität in der Almotriptangruppe größer war als in der Placebogruppe, hatte hierauf keinen Einfluss.

Wie bei Naratriptan, wurden auch in zwei der Studien zu Almotriptan spezielle Patientengruppen berücksichtigt. Bei Diener et al. [232] wurden Patienten untersucht, die zuvor nicht auf Sumatriptan ansprachen, während in der Studie von Allais et al. [235] Patienten mit menstruationsassoziiert Migräne eingeschlossen wurden. Da solche Patienten möglicherweise an schwereren Migräneattacken leiden, sind die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf OTC-Patienten übertragbar. Allerdings wurden in den Studien auch Maßnahmen ergriffen bzw. Ausschlusskriterien gewählt, die eine bessere Vergleichbarkeit mit OTC-Patienten ermöglichen (z. B. Patienten mit häufigem Erbrechen oder die sehr oft an Migräneattacken leiden). Bezüglich der Endpunktmessung bestand ebenfalls eine gewisse Indirektheit aufgrund einer leichten Abweichung von der vorgesehenen Definition. Denn in drei Studien

[233–235] wurde neben einer moderaten oder schweren auch eine milde Ausgangsschmerzintensität einbezogen. Gleichzeitig spiegelt dies aber die Anwendung unter Alltagsbedingungen besser wider, sodass es den realen Bedingungen in der Selbstmedikation eher entspricht. Obwohl leichte Bedenken für den Endpunkt PF2 aufgrund der Indirektheit vorlagen, wurde dies nicht als Grund zur Herabstufung der Qualität angesehen (vgl. 8.3, Tabelle 34).

Das Ergebnis für den Endpunkt PF2 wurde aufgrund des statistisch signifikanten RR und der zugehörigen Konfidenzintervalle als hinreichend präzise bewertet (vgl. Abbildung 22).

Der *Funnel Plot* für den Endpunkt PF2 (vgl. Abbildung 32) liefert keinen Hinweis auf Publikationsbias. Zudem wurde es als unwahrscheinlich erachtet, dass zusätzliche Daten das Ergebnis entscheidend beeinflussen würden.

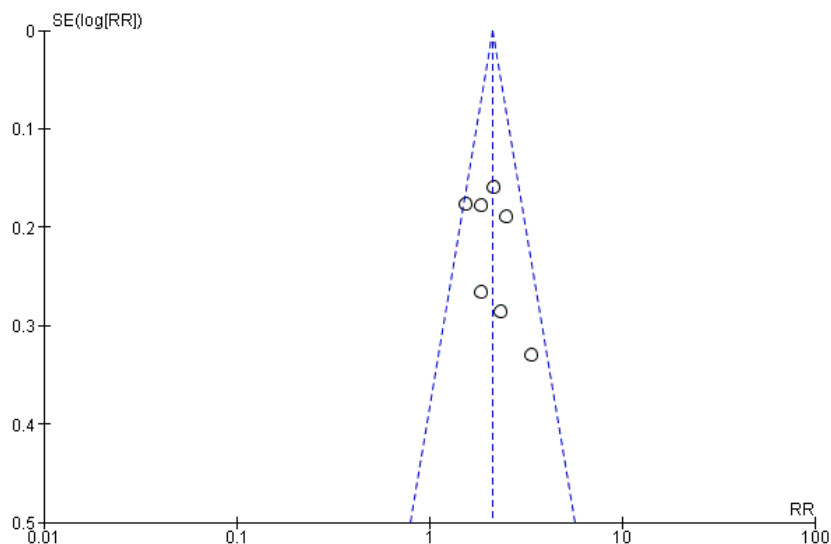


Abbildung 32. Funnel Plot: Schmerzfreiheit nach 2 h für Almotriptan 12,5 mg versus Placebo

Insgesamt wurde die Qualität der Evidenz für den Endpunkt PF2 als hoch eingestuft (vgl. 8.3, Tabelle 34).

3.2.7 Erstellung der *Summary-of-Findings*-Tabellen mit Ergebnisspalte

Die *Summary-of-Findings*-Tabellen stellen das zentrale Element des Informationssystems dar, denn sie enthalten alle wesentlichen Informationen der Auswertungen und Beurteilungen. Die konkreten SoF-Tabellen der OTC-Wirkstoffe in der Indikation Migräne werden daher in dem Kapitel „Das Informationssystem“ unter 3.3.1 präsentiert und beschrieben. An dieser Stelle soll zunächst auf einige Besonderheiten in der Darstellung der SoF-Tabellen in der vorliegenden Arbeit eingegangen werden. Es wurde nämlich eine zusätzliche Ergebnisspalte ergänzt, die nach dem GRADE-Ansatz nicht vorgesehen ist und daher nicht unter 2.2.7 beschrieben wurde. In dieser zusätzlichen letzten Spalte wird das Ergebnis anschaulich zusammengefasst, wodurch eine einfache Interpretation der Ergebnisse ermöglicht und die Orientierung zwischen der Gesamtübersicht einer Indikation (Bewertungssystem) und den SoF-Tabellen der Wirkstoffe (Informationssystem) erleichtert wird. Hierfür wurden jeweils Prozentwerte aus den Relativen Risiken bestimmt (s. u. Operationalisierung). Um die Bestimmung dieser Prozentwerte für den Anwender so transparent wie möglich zu gestalten, ist der jeweilige Algorithmus im unteren Abschnitt der SoF-Tabelle angegeben. Neben dem Prozentwert ist in der Ergebnisspalte entsprechend der Qualität das Vertrauen in die Daten aufgeführt. Beide Angaben werden mithilfe einer Ampeldarstellung visualisiert (s. u. Visualisierung). Die Inhalte dieser letzten Spalte wurden auch für die Darstellung der Ergebnisse in der Gesamtübersicht der Indikation herangezogen. Auf dieser Weise sind für jeden Endpunkt schnell erfassbare Daten zur Stärke des Effekts und zur Qualität der Evidenz vorhanden.

Operationalisierung

Wie eingangs unter 3.1 und 3.2 beschrieben, mussten vorab grundlegende Überlegungen erfolgen, damit das Bewertungs- und Informationssystem aufeinander abgestimmt sind. Zudem sollte für die Anwendung in der Praxis, ergänzend zu den EbM-spezifischen Effektmaßen, eine leicht zugängliche Ergebnispräsentation gewählt werden. Für die Beschreibung dieser Zusammenhänge wurde der Begriff *Operationalisierung*⁴ verwendet.

⁴ Der Begriff *Operationalisierung* wird für die Umformung und Darstellung der Ergebnisse als Prozentwerte verwendet, damit diese für die praktische Verwendung geeignet sind.

Zunächst wurde festgelegt, dass die Ergebnisse zur Stärke des Effekts und zur Qualität der Evidenz nicht in einem Wert aggregiert, sondern getrennt dargestellt werden. Diese Entscheidung liegt darin begründet, dass den Daten unterschiedliche Skalenniveaus zugrunde liegen. Während es sich bei den Effektmaßen um quantitative Daten handelt, erhält man durch die Einteilung der Qualität in die vier Kategorien hoch, moderat, niedrig oder sehr niedrig qualitative Daten.

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Effektmaß des Relativen Risikos sollte für die AHP-spezifischen Berechnungen als Prozentwert dargestellt werden. Gleichzeitig bietet die Angabe eines Prozentwerts dem Anwender einen einfach zu interpretierenden Wert. Deshalb wurde in einem weiteren Schritt eine Umformung gewählt, die mit einem möglichst geringen Informationsverlust einhergeht. Da das Relative Risiko ein Verhältnis darstellt, liegt den Werten eine logarithmische Skala zugrunde. Um eine symmetrische, lineare Skala für die Prozentwerte zu erhalten, wurde daher eine log-Transformation (\ln) durchgeführt. Dabei war eine etwas unterschiedliche Berechnung für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte erforderlich, je nachdem ob hohe oder niedrige Werte für das Relative Risiko als vorteilhaft angesehen werden. Die jeweiligen Berechnungen sind mit Formel 14 und Formel 15 gegeben. Der Wertebereich wurde mit einem Minimalwert von 0 bzw. 0 % und einem Maximalwert (Bestwert) von 1 bzw. 100 % festgelegt, sodass allen niedrigeren Werten der Wert 0 bzw. 0 % und allen höheren Werten der Wert 1 bzw. 100 % zugewiesen wurde. Die erhaltenen Werte wurden schließlich als Prozentwerte angegeben und auf ganze Zahlen gerundet.

$$w = \ln(RR)$$

Formel 14. Berechnung des Prozentwerts w für Wirksamkeitsendpunkte

$$v = 1 - \ln(RR)$$

Formel 15. Berechnung des Prozentwerts v für Verträglichkeitsendpunkte (UAW)

Die Qualität der Evidenz wurde entsprechend der vier Kategorien zusätzlich zu dem berechneten Prozentwert aufgeführt. Nach dem GRADE-Ansatz ist die Qualität der Evidenz als Vertrauen in den angegebenen Wert zu verstehen. (vgl. Tabelle 21) [155]. Dadurch ist bereits eine einfache Interpretation für den Anwender gewährleistet.

Tabelle 21. GRADE Working Group Evidenzgrade (modifiziert nach [155])

Qualität der Evidenz	Definition
Hohe Qualität ++++	Wir haben großes Vertrauen, dass der wahre Effekt nahe dem geschätzten Effekt liegt.
Moderate Qualität +++	Wir haben moderates Vertrauen in den geschätzten Effekt: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe dem geschätzten Effekt, aber es ist auch möglich, dass sie sich deutlich unterscheiden.
Niedrige Qualität ++	Unser Vertrauen in den geschätzten Effekt ist begrenzt: Der wahre Effekt könnte sich deutlich vom geschätzten Effekt unterscheiden.
Sehr niedrige Qualität +	Unser Vertrauen in den geschätzten Effekt ist sehr gering: Der wahre Effekt unterscheidet sich wahrscheinlich deutlich vom geschätzten Effekt.







Visualisierung

Durch die Visualisierung der Ergebnisse sollen die Angaben für die praktische Anwendung schnell erfassbar sein. Sie erleichtert zudem die Orientierung, da die Ergebnisse sowohl in den SoF-Tabellen als auch in der Gesamtübersicht der Indikation visuell unterstützt dargestellt werden.

Um die Angaben zu Effektstärke und Qualität der Evidenz zu visualisieren, wurde eine Ampeldarstellung gewählt. Die Effektstärke wurde dabei über die Ampelfarbe zum Ausdruck gebracht. Hierfür wurden die Prozentwerte in die drei Bereiche 0–33 %, 34–66 % und 67–100 % eingeteilt und den entsprechenden Ampelfarben rot, gelb und grün zugewiesen. Die Qualität der Evidenz wurde über eine leuchtende bzw. nicht leuchtende Ampelfarbe visualisiert. Dabei wurden Daten, in die man ein größeres Vertrauen hat (Kategorie hoch/ moderat), mit einer leuchtenden Ampelfarbe angezeigt, während Daten, in die man ein geringeres Vertrauen hat (Kategorie niedrig/ sehr niedrig), durch eine nicht leuchtenden Ampelfarbe dargestellt wurden (Tabelle 22).

Um einen Informationsverlust und Fehlinterpretationen zu vermeiden, wird die Visualisierung mittels Ampeldarstellung nie ausschließlich, sondern nur ergänzend zu den Prozentwerten und Qualitätsangaben eingesetzt.

Tabelle 22. Visualisierung mittels Ampeldarstellung

Stärke des Effekts	Qualität der Evidenz	Visualisierung
Prozentbereich 0–33 %	Vertrauen hoch/ moderat	
	Vertrauen niedrig/ sehr niedrig	
Prozentbereich 34–66 %	Vertrauen hoch/ moderat	
	Vertrauen niedrig/ sehr niedrig	
Prozentbereich 67–100 %	Vertrauen hoch/ moderat	
	Vertrauen niedrig/ sehr niedrig	

3.3 Das Bewertungs- und Informationssystem für die Indikation Migräne

3.3.1 Das Informationssystem: *Summary-of-Findings*-Tabellen

Das Informationssystem, welches durch die SoF-Tabellen gegeben ist, bietet dem Anwender eine übersichtliche und gleichzeitig transparente Darstellung der wesentlichen Daten und Informationen zu den OTC-Wirkstoffen der jeweiligen Indikation. In den folgenden Abschnitten werden die konkreten SoF-Tabellen der OTC-Wirkstoffe, die für die Indikation Migräne ausgewertet wurden, dargestellt. Die zugrundeliegenden Analysen sind unter 3.2.5 und 3.2.6 sowie im Anhang unter 8.2 und 8.3 enthalten. An dieser Stelle soll vor allem auf die finalen Ergebnisse der Endpunkte PF2 und UAW sowie auf Besonderheiten bestimmter Endpunkte bzw. Charakteristika im Rahmen der Auswertungen eingegangen werden.

Acetylsalicylsäure

Der Tabelle 23 können schließlich die finalen Resultate aller Endpunkte für ASS in zusammengefasster Form entnommen werden. Durch das gute Ergebnis des RR für den Endpunkt PF2 wurde die Bewertung mit 73 % der grünen Kategorie zugeordnet, gleichzeitig ist das Vertrauen in diesen Wert hoch. Unter ASS ist die Anzahl an UAWs im Vergleich zu Placebo nur leicht erhöht. Zudem ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant, weshalb ein Effekt auf Placeboniveau nicht auszuschließen ist. Daraus ergibt sich ein Wert von 74 %, welcher ebenfalls der grünen Kategorie zugeordnet wurde und mit einem moderaten Vertrauen verbunden ist.

In den für ASS eingeschlossenen Studien wurde neben der Dosierung von 1000 mg auch eine Dosierung von 900 mg eingesetzt. Diese Tatsache wurde in der Kopfzeile der SoF-Tabelle für ASS dokumentiert. Zudem lagen Besonderheiten hinsichtlich der untersuchten Darreichungsformen vor. Für die Interpretation der Ergebnisse und den Vergleich mit anderen Substanzen ist es wichtig, solche Eigenschaften zu beachten. Daher wurde das Kommentarfeld für diese Angabe genutzt. Hier wurde für die einzelnen Endpunkte vermerkt, ob feste oder schnell lösliche Formulierungen untersucht wurden.

Während für den Endpunkt PF2 keine Heterogenität festgestellt werden konnte, lag bei einigen anderen Endpunkten eine gewisse Inkonsistenz vor. Für die Linderung der Begleitsymptome nach zwei Stunden konnte keine plausible Erklärung gefunden werden, weshalb die Qualität herabgestuft wurde. Im Gegensatz dazu könnten die unterschiedlichen Darreichungsformen Grund für die leichte Heterogenität der Ergebnisse des Endpunkts HR1 sein. Denn schnell lösliche Formulierungen werden schneller resorbiert und weisen in der Regel einen früheren Wirkeintritt auf. Sie können somit Einfluss auf den früh gemessenen Endpunkt HR1 haben. Die Qualität wurde an dieser Stelle nicht herabgestuft, da die Heterogenität nicht statistisch signifikant war und eine mögliche Erklärung gegeben werden konnte.

Die Linderung der Übelkeit nach zwei Stunden wurde als einziger Endpunkt mit 24 % in die rote Kategorie eingestuft. Auffällig war hier das hohe Ansprechen in der Placebogruppe, weshalb bei einem vergleichsweise geringen Effekt durch ASS ein niedriges RR berechnet wurde.

Der Endpunkt Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach zwei Stunden hat formal ein sehr gutes Ergebnis erzielt (100 %), jedoch wurde das Vertrauen in diesen Wert als sehr gering eingestuft. Ein Grund hierfür lag in der Indirektheit des Endpunktes, da nicht alle Aspekte der Lebensqualität mit diesem Endpunkt gemessen werden. Darüber hinaus war das Ergebnis sehr ungenau, was an dem extrem breiten Konfidenzintervall erkennbar ist. Zudem wurde dieser Endpunkt in nur einer Studie beschrieben, sodass es möglicherweise nicht veröffentlichte Daten gibt. Falls weitere Daten existieren, können diese das Ergebnis entscheidend beeinflussen.







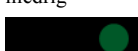
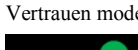
Tabelle 23. *Summary-of-Findings*: Acetylsalicylsäure 900 mg oder 1000 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz

Patient oder Population: Erwachsene mit akutem Migränekopfschmerz

Setting: OTC

Intervention: ASS 900 mg oder 1000 mg

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Absolute Effekte (95%-KI)		Relativer Effekt (95%-KI)	№ der Teilnehmer (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare	Ergebnis
	Risiko mit Placebo	Risiko mit ASS 900 mg oder 1000 mg					
Schmerzfreiheit nach 2 h	115 pro 1.000	239 pro 1.000 (195 bis 293)	RR 2.08 (1.70 bis 2.55)	2027 (6 RCTs) 1,2,3,4,5,6	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^a	Standard-Tablette und lösliche Arzneiform	73 % * Vertrauen hoch 
Schmerzreduktion nach 1 h	153 pro 1.000	326 pro 1.000 (263 bis 402)	RR 2.13 (1.72 bis 2.63)	1288 (4 RCTs) 2,3,5,6	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^a	Standard-Tablette und lösliche Arzneiform	76 % * Vertrauen hoch 
24-h anhaltende Schmerzreduktion	240 pro 1.000	392 pro 1.000 (329 bis 469)	RR 1.63 (1.37 bis 1.95)	1142 (3 RCTs) 2,3,5	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^a	Standard-Tablette und lösliche Arzneiform	49 % * Vertrauen hoch 
Linderung der Übelkeit nach 2 h	450 pro 1.000	572 pro 1.000 (495 bis 667)	RR 1.27 (1.10 bis 1.48)	652 (3 RCTs) 1,2,4	⊕⊕⊕○ MODERAT ^{a,b}	Standard-Tablette und lösliche Arzneiform	24 % * Vertrauen moderat 
Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h	315 pro 1.000	463 pro 1.000 (406 bis 532)	RR 1.47 (1.29 bis 1.69)	1274 (5 RCTs) 2,3,4,5,6	⊕⊕⊕○ MODERAT ^{a,b}	Standard-Tablette und lösliche Arzneiform	39 % * Vertrauen moderat 
Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h	341 pro 1.000	492 pro 1.000 (434 bis 560)	RR 1.44 (1.27 bis 1.64)	1217 (5 RCTs) 2,3,4,5,6	⊕⊕⊕○ MODERAT ^{a,b}	Standard-Tablette und lösliche Arzneiform	36 % * Vertrauen moderat 
Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h (Lebensqualität)	49 pro 1.000	415 pro 1.000 (132 bis 1.000)	RR 8.44 (2.68 bis 26.62)	114 (1 RCT) ⁶	⊕○○○ SEHR NIEDRIG ^{a,c,d,e}	Lösliche Arzneiform	100 % * Vertrauen sehr niedrig 
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (innerhalb von 24 h)	95 pro 1.000	123 pro 1.000 (95 bis 159)	RR 1.30 (1.00 bis 1.68)	1892 (5 RCTs) 1,2,3,4,5	⊕⊕⊕○ MODERAT ^{a,f}	Standard-Tablette und lösliche Arzneiform	74 % ** Vertrauen moderat 

Referenzen

1. Boureau F, Joubert JM, Lasserre V et al. Double-blind comparison of an acetaminophen 400 mg-codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia* 1994; 14 (2): 156–161
2. Diener HC, Eikermann A, Gessner U et al. Efficacy of 1,000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms. *Eur Neurol* 2004; 52 (1): 50–56
3. Diener HC, Bussone G, Liano H de et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2004; 24 (11): 947–954
4. Lange R, Schwarz JA, Hohn M. Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (Aspirin) in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2000; 20 (7): 663–667
5. Lipton RB, Goldstein J, Baggish JS et al. Aspirin is efficacious for the treatment of acute migraine. *Headache* 2005; 45 (4): 283–292
6. MacGregor EA, Dowson A, Davies PTG. Mouth-dispersible aspirin in the treatment of migraine: a placebo-controlled study. *Headache* 2002; 42 (4): 249–255

Modifiziert nach: Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013 (4): CD008041

Erklärungen

- a. Bei den Studienpopulationen handelt es sich hauptsächlich um Patienten, die in Behandlung bei Neurologen/ Migränespezialisten waren; Ergebnisse nicht ohne weiteres übertragbar auf OTC-Patienten; aber bewusste Ausschlusskriterien (Erbrechen mindestens 20 % der Zeit während einer Migräneattacke; für gewöhnlich so stark eingeschränkt, dass Bettruhe während der Attacke erforderlich ist; Patienten, die bisher nicht auf OTC-Analgetika und/ oder verschreibungspflichtige Migränemedikamente angesprochen haben), um bessere Vergleichbarkeit mit OTC-Patienten zu gewährleisten (nicht herabstufen)
 - b. Heterogenität nicht erklärbar, daher schwerwiegend (herabstufen)
 - c. „Verbesserung der funktionellen Einschränkungen“ gibt nur einen Aspekt der Lebensqualität wieder (herabstufen)
 - d. Breites Konfidenzintervall durch geringe Fallzahlen und Ereignisraten (herabstufen)
 - e. Nur eine Studie vorhanden, Risiko eines Publikationsbias; mögliche Beeinflussung des Ergebnisses bei nur einer Studie mit geringen Fallzahlen und Ereignisraten (herabstufen)
 - f. Konfidenzintervall schneidet „Nulleffekt“, kein Effekt oder negativer Effekt möglich (herabstufen)
-

Berechnung des Prozentwerts

* Wirksamkeitsendpunkte: $\ln(RR)$

** Verträglichkeitsendpunkte: $1 - \ln(RR)$

Ibuprofen

Die SoF-Tabelle für Ibuprofen ist durch Tabelle 24 gegeben. Das Ergebnis für den primären Endpunkt PF2 wurde mit 65 % bewertet. Damit verfehlt dieser Endpunkt nur knapp die Einstufung in die grüne Kategorie. Das Vertrauen in diesen Wert wurde aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse als moderat bewertet. Da in den Studien kein erhöhtes Risiko für UAWs unter Ibuprofen festgestellt werden konnte, wurde dieser Endpunkt mit 100 % bewertet und in die grüne Kategorie eingestuft. Hier ergaben sich Einschränkungen des Vertrauens, da ein leicht erhöhtes Risiko nicht auszuschließen ist.

Für Ibuprofen lagen ebenfalls Besonderheiten bezüglich der untersuchten Darreichungsformen vor. Im Kommentarfeld der SoF-Tabelle wurde vermerkt, ob feste oder „lösliche“ Arzneiformen für den jeweiligen Endpunkt untersucht wurden.

Für den Endpunkt HR1 bieten die unterschiedlichen Darreichungsformen eine mögliche Erklärung der Heterogenität, da ein besserer Effekt der schnell löslichen Formulierungen nahe liegt. Trotz dieser möglichen Ursachen bestanden weiterhin Qualitätsbedenken, da die Heterogenität sehr stark ausgeprägt war. Zusätzlich ergaben sich Einschränkungen durch die Messung des Endpunkts in der Studie von Sandrinin et al. [210] (Indirektheit), sodass für beide Gründe die Qualität insgesamt einmal herabgestuft wurde.









Tabelle 24. *Summary-of-Findings*: Ibuprofen 400 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz

Patient oder Population: Erwachsene mit akutem Migränekopfschmerz

Setting: OTC

Intervention: Ibuprofen 400 mg

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Absolute Effekte (95%-KI)		Relativer Effekt (95%-KI)	N _o der Teilnehmer (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare	Ergebnis
	Risiko mit Placebo	Risiko mit Ibuprofen 400 mg					
Schmerzfreiheit nach 2 h	123 pro 1.000	236 pro 1.000 (198 bis 281)	RR 1.92 (1.61 bis 2.29)	2574 (6 RCTs) 1,2,3,4,6,8	⊕⊕⊕○ MODERAT a,b	Standard-Tablette und lösliche Arzneiform	65 % * Vertrauen moderat 
Schmerzreduktion nach 1 h	176 pro 1.000	331 pro 1.000 (271 bis 405)	RR 1.88 (1.54 bis 2.30)	1268 (4 RCTs) 1,2,4,7	⊕⊕⊕○ MODERAT b,c	Standard-Tablette und lösliche Arzneiform	63 % * Vertrauen moderat 
24-h anhaltende Schmerzreduktion	215 pro 1.000	446 pro 1.000 (378 bis 528)	RR 2.08 (1.76 bis 2.46)	1312 (5 RCTs) 2,4,5,6,8	⊕⊕⊕○ MODERAT a,b	Standard-Tablette und lösliche Arzneiform	73 % * Vertrauen moderat 
Linderung der Übelkeit nach 2 h	333 pro 1.000	513 pro 1.000 (423 bis 620)	RR 1.54 (1.27 bis 1.86)	634 (3 RCTs) 1,4,8	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^b	Standard-Tablette und lösliche Arzneiform	43 % * Vertrauen hoch 
Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h	248 pro 1.000	376 pro 1.000 (322 bis 441)	RR 1.52 (1.30 bis 1.78)	1327 (4 RCTs) 1,2,4,8	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^b	Standard-Tablette und lösliche Arzneiform	42 % * Vertrauen hoch 
Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h	262 pro 1.000	428 pro 1.000 (367 bis 501)	RR 1.63 (1.40 bis 1.91)	1267 (4 RCTs) 1,2,4,8	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^b	Standard-Tablette und lösliche Arzneiform	49 % * Vertrauen hoch 
Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h (Lebensqualität)	176 pro 1.000	351 pro 1.000 (284 bis 434)	RR 1.99 (1.61 bis 2.46)	1029 (3 RCTs) 1,4,8	⊕⊕⊕○ MODERAT b,d	Standard-Tablette und lösliche Arzneiform	69 % * Vertrauen moderat 
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (innerhalb von 24 h)	191 pro 1.000	185 pro 1.000 (156 bis 217)	RR 0.97 (0.82 bis 1.14)	2657 (7 RCTs) 1,2,3,4,6,7,8	⊕⊕⊕○ MODERAT b,e	Standard-Tablette und lösliche Arzneiform	100 % ** Vertrauen moderat 

Referenzen

1. Codispoti JR, Prior MJ, Fu M et al. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache. A randomized controlled trial. *Headache* 2001; 41 (7): 665–679
2. Diener HC, Bussone G, Liano H de et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2004; 24 (11): 947–954
3. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache* 2006; 46 (3): 444–453
4. Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R et al. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Cephalalgia* 2000; 20 (4): 233–243
5. Misra UK, Jose M, Kalita J. Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo controlled trial. *Postgrad Med J* 2004; 80 (950): 720–723

-
6. Misra UK, Kalita J, Yadav RK. Rizatriptan vs. ibuprofen in migraine: a randomised placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2007; 8 (3): 175–179
7. Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S et al. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998; 18 (3): 145–150
8. Saper J, Dahlof C, So Y et al. Rofecoxib in the acute treatment of migraine: a randomized controlled clinical trial. *Headache* 2006; 46 (2): 264–275
- Modifiziert nach: Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 (4): CD008039
-

Erklärungen

- a. Heterogenität nicht erklärbar, daher schwerwiegend (herabstufen)
- b. Bei den Studienpopulationen handelt es sich teilweise um Patienten, die in Behandlung bei Neurologen/ Migränespezialisten waren; Ergebnisse nicht ohne weiteres übertragbar auf OTC-Patienten; in diesen Studien wurden jedoch bestimmte Ausschlusskriterien gewählt (häufiges Erbrechen während der Migräneattacken; Patienten mit stark einschränkenden Migräneattacken, die Bettruhe erfordern oder die täglichen Aktivitäten ausschließen), um bessere Vergleichbarkeit mit OTC-Patienten zu gewährleisten; andere Studien haben verschiedene Rekrutierungsmethoden gewählt (nicht herabstufen)
- c. Heterogenität ist z. T. durch unterschiedliche Darreichungsformen erklärbar (schnell wirkende Arzneiform zeigt besseren Effekt); Heterogenität ist allerdings sehr stark ausgeprägt sowie zwischen vergleichbaren Arzneiformen vorhanden und hier nicht erklärbar; zudem wurde der Endpunkt in der Studie von Sandrini et al. nicht entsprechend der vorgesehenen Definition gemessen, sodass die Einschränkungen bezüglich Heterogenität und Indirektheit eine Einstufung als schwerwiegend rechtfertigen (herabstufen)
- d. „Verbesserung der funktionellen Einschränkungen“ gibt nur einen Aspekt der Lebensqualität wieder (herabstufen)
- e. Konfidenzintervall überschreitet „Nulleffekt“, kein Effekt oder negativer Effekt möglich (herabstufen)
-

Berechnung des Prozentwerts

* Wirksamkeitsendpunkte: $\ln(RR)$

** Verträglichkeitsendpunkte: $1 - \ln(RR)$

Paracetamol

Tabelle 25 stellt die SoF-Tabelle für Paracetamol dar. Das Ergebnis des Endpunkts PF2 wurde aufgrund des mäßigen Effektes mit 42 % bewertet und der gelben Kategorie zugeordnet. Das Vertrauen in diesen Wert ist aufgrund der Indirektheit und damit schlechteren Vergleichbarkeit des gemessenen Endpunkts moderat. Da in den Studien kein erhöhtes Risiko für UAWs unter Paracetamol festgestellt werden konnte, wurde dieser Endpunkt mit 100 % bewertet und in die grüne Kategorie eingestuft. Hier ergaben sich keine Einschränkungen des Vertrauens, da ein leicht erhöhtes Risiko statistisch betrachtet sehr unwahrscheinlich ist.

Das Kommentarfeld enthält wichtige Informationen für die Vergleichbarkeit mit anderen Wirkstoffen. Daher wurden hier die Besonderheiten bezüglich der Endpunktmessung für PF2 und HR1 aufgeführt, die bereits zur Herabstufung der Qualität aufgrund der Indirektheit geführt haben. Da wahrscheinlich ein maßgeblicher Anteil an Patienten mit einer milden Ausgangsschmerzintensität berücksichtigt wurde, ist es möglich, dass der Effekt im Vergleich zu anderen Wirkstoffen etwas überschätzt wird.




Für den Endpunkt SHR24 lag nur eine Studie [219] mit sehr wenigen Studienteilnehmern vor, sodass keine sinnvolle Analyse möglich war. Dies wurde im Kommentarfeld vermerkt,

um eine Begründung zu geben, warum für diesen Endpunkt keine verwendbaren Daten verfügbar sind (vgl. Diskussion, 4.1.2).

Eine Linderung der Begleitsymptome war unter Paracetamol im Vergleich zu Placebo nur sehr gering ausgeprägt, wodurch die Beurteilungen relativ schlecht ausfielen und Einordnungen in den roten bzw. gelben Bereich vorgenommen werden mussten.

Für einige der Endpunkte waren verhältnismäßig wenige Daten verfügbar, sodass weitere, möglicherweise nicht publizierte Daten die Ergebnisse dieser Endpunkte stark beeinflussen können. Dies wurde im Rahmen der Bewertung eines möglichen Publikationsbias berücksichtigt.

Tabelle 25. *Summary-of-Findings*: Paracetamol 1000 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz





Patient oder Population: Erwachsene mit akutem Migränekopfschmerz							
Setting: OTC							
Intervention: Paracetamol 1000 mg							
Vergleich: Placebo							
Endpunkte	Absolute Effekte (95%-KI)		Relativer Effekt (95%-KI)	N ^o der Teilnehmer (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare	Ergebnis
	Risiko mit Placebo	Risiko mit Paracetamol 1000 mg					
Schmerzfreiheit nach 2 h	158 pro 1.000	241 pro 1.000 (193 bis 301)	RR 1.52 (1.22 bis 1.90)	1293 (4 RCTs) 1,2,3,4	⊕⊕⊕○ MODERAT ^{a,b}	Abweichende Endpunktmessung bei Hoernecke et al. (10-Punkte-Skala, Endpunkt bei 0/1 erreicht); Medikation bei ersten Anzeichen eines Migräneanfalls eingenommen (auch milde Intensität)	42 % * Vertrauen moderat 
Schmerzreduktion nach 1 h	195 pro 1.000	336 pro 1.000 (275 bis 408)	RR 1.72 (1.41 bis 2.09)	1211 (3 RCTs) 2,3,4	⊕⊕⊕○ MODERAT ^{a,b}	Abweichende Endpunktmessung bei Hoernecke et al. (10-Punkte-Skala, Endpunkt bei Schmerzreduktion ≥50% erreicht); Medikation bei ersten Anzeichen eines Migräneanfalls eingenommen (auch milde Intensität)	54% * Vertrauen moderat 
24-h anhaltende Schmerzreduktion	154 pro 1.000	418 pro 1.000 (185 bis 946)	RR 2.72 (1.20 bis 6.15)	82 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ NIEDRIG ^{a,c,d}	Keine sinnvolle Analyse möglich (nur eine Studie, zu geringe Fallzahlen)	Keine verwendbaren Daten
Linderung der Übelkeit nach 2 h	438 pro 1.000	600 pro 1.000 (512 bis 705)	RR 1.37 (1.17 bis 1.61)	536 (2 RCTs) 2,4	⊕⊕○○ NIEDRIG ^{a,d,e}		31 % * Vertrauen niedrig 

Patient oder Population: Erwachsene mit akutem Migränekopfschmerz

Setting: OTC

Intervention: Paracetamol 1000 mg

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Absolute Effekte (95%-KI)		Relativer Effekt (95%-KI)	№ der Teilnehmer (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare	Ergebnis
	Risiko mit Placebo	Risiko mit Paracetamol 1000 mg					
Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h	296 pro 1.000	412 pro 1.000 (353 bis 486)	RR 1.39 (1.19 bis 1.64)	986 (3 RCTs) 2,3,4	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^a		33 % * Vertrauen hoch 
Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h	302 pro 1.000	429 pro 1.000 (366 bis 505)	RR 1.42 (1.21 bis 1.67)	943 (3 RCTs) 2,3,4	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^a		35 % * Vertrauen hoch 
Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h (Lebensqualität)	136 pro 1.000	240 pro 1.000 (170 bis 339)	RR 1.76 (1.25 bis 2.49)	609 (2 RCTs) 3,4	⊕⊕○○ NIEDRIG a,d,f		57 % * Vertrauen niedrig 
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (innerhalb von 24 h)	187 pro 1.000	146 pro 1.000 (120 bis 177)	RR 0.78 (0.64 bis 0.95)	1538 (4 RCTs) 1,2,3,4	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^a		100 % ** Vertrauen hoch 

Referenzen

- Freitag F, Diamond M, Diamond S et al. Efficacy and tolerability of coadministration of rizatriptan and acetaminophen vs rizatriptan or acetaminophen alone for acute migraine treatment. *Headache* 2008; 48 (6): 921–930
- Hoernecke R, Doenicke A. Behandlung des Migräneanfalls: die Kombination Dihydroergotamintartrat und Paracetamol im Vergleich zu den Einzelsubstanzen und Placebo. *Med Klin (Munich)* 1993; 88 (11): 642–648
- Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF et al. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med* 2000; 160 (22): 3486–3492
- Prior MJ, Codispoti JR, Fu M. A randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for treatment of migraine headache. *Headache* 2010; 50 (5): 819–833

Modifiziert nach: Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 (4): CD008040

Erklärungen

- Bei den Studienpopulationen handelt es sich hauptsächlich um Patienten, die in ärztlicher Behandlung waren; Ergebnisse nicht ohne weiteres übertragbar auf OTC-Patienten; es wurden jedoch Maßnahmen ergriffen, um bessere Vergleichbarkeit mit OTC-Patienten zu gewährleisten (bestimmte Ausschlusskriterien z. B. Patienten mit stark einschränkenden Migräneattacken, die Bettruhe erfordern oder mit häufigem Erbrechen einhergehen); verschiedene Methoden der Rekrutierung, um breite und für OTC-Patienten repräsentative Patientenpopulation zu berücksichtigen (nicht herabstufen)
- Endpunkt wurde in der Studie von Hoernecke et al. nicht entsprechend der vorgesehenen Definition gemessen (herabstufen)
- Breites Konfidenzintervall durch geringe Fallzahlen und Ereignisraten (herabstufen)
- Nur eine bzw. zwei Studien vorhanden, Risiko eines Publikationsbias; mögliche Beeinflussung des Ergebnisses aufgrund geringer Fallzahlen und Ereignisraten (herabstufen)
- Heterogenität nicht erklärbar, daher schwerwiegend (herabstufen)
- „Verbesserung der funktionellen Einschränkungen“ gibt nur einen Aspekt der Lebensqualität wieder (herabstufen)

Berechnung des Prozentwerts

* Wirksamkeitsendpunkte: $\ln(RR)$ ** Verträglichkeitsendpunkte: $1 - \ln(RR)$


Phenazon

Die SoF-Tabelle für Phenazon (Tabelle 26) fasst die Ergebnisse der verfügbaren Studie [221] zusammen. Der Endpunkt PF2 erzielte ein recht gutes Ergebnis und wurde daher mit 71 % der grünen Kategorie zugeordnet. Das Vertrauen in dieses Ergebnis ist aufgrund der geringen Evidenz moderat, da nicht identifizierte Studien den Wert beeinflussen können. Unter Phenazon ist die Anzahl an UAWs im Vergleich zu Placebo erhöht. Allerdings ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant, weshalb auch ein Effekt auf Placeboniveau möglich ist. Zudem schließt das Konfidenzintervall einen extrem breiten Bereich ein, sodass neben einer sehr guten Verträglichkeit auch ein stark erhöhtes Risiko für UAWs nicht auszuschließen ist. Aufgrund der extremen Ungenauigkeit des Ergebnisses wurde es nicht als sinnvoll erachtet, die Daten weiter auszuwerten. In den Darstellungen wurde daher das Ergebnis des Endpunkts UAW nicht angegeben (vgl. Diskussion, 4.1.2).

In der für Phenazon eingeschlossenen Studie [221] (RCT) wurden nicht alle vorgesehenen Endpunkte untersucht. Daher lagen für die Endpunkte HR1 und Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach zwei Stunden keine Daten vor. Auch die Suche nach Studien geringerer Qualität (Beobachtungsstudien) lieferte keine Evidenz für diese Endpunkte.

Da nur eine Studie verfügbar war, wurde die Qualität der Evidenz für alle Endpunkte aufgrund des Risikos durch einen möglichen Publikationsbias herabgestuft. Denn aufgrund der geringen Fallzahl der Studie können die jeweiligen Ergebnisse durch nicht identifizierte Daten entscheidend beeinflusst werden.

Tabelle 26. *Summary-of-Findings*: Phenazon 1000 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz





Patient oder Population: Erwachsene mit akutem Migränekopfschmerz						
Setting: OTC						
Intervention: Phenazon 1000 mg						
Vergleich: Placebo						
Endpunkte	Absolute Effekte (95%-KI)		Relativer Effekt (95%-KI)	N _o der Teilnehmer (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Ergebnis
	Risiko mit Placebo	Risiko mit Phenazon 1000 mg				
Schmerzfreiheit nach 2 h	136 pro 1.000	276 pro 1.000 (155 bis 492)	RR 2.03 (1.14 bis 3.62)	208 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERAT ^{a,b}	71 % * Vertrauen moderat 

Patient oder Population: Erwachsene mit akutem Migränekopfschmerz

Setting: OTC

Intervention: Phenazon 1000 mg

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Absolute Effekte (95%-KI)		Relativer Effekt (95%-KI)	№ der Teilnehmer (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare	Ergebnis
	Risiko mit Placebo	Risiko mit Phenazon 1000 mg					
Schmerzreduktion nach 1 h	Keine Daten	Keine Daten	Keine Daten	(0 Studien)	-	Keine Daten vorhanden (es konnten weder RCTs noch Beobachtungsstudien gefunden werden, die diesen Endpunkt untersuchten)	Keine Daten
24-h anhaltende Schmerzreduktion	223 pro 1.000	362 pro 1.000 (232 bis 563)	RR 1.62 (1.04 bis 2.52)	208 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERAT ^{a,b}		48 % * Vertrauen moderat 
Linderung der Übelkeit nach 2 h	296 pro 1.000	551 pro 1.000 (341 bis 892)	RR 1.86 (1.15 bis 3.01)	103 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERAT ^{a,b}		62 % * Vertrauen moderat 
Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h	189 pro 1.000	338 pro 1.000 (200 bis 569)	RR 1.79 (1.06 bis 3.01)	173 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERAT ^{a,b}		58 % * Vertrauen moderat 
Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h	182 pro 1.000	425 pro 1.000 (256 bis 705)	RR 2.34 (1.41 bis 3.88)	175 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERAT ^{a,b}		85 % * Vertrauen moderat 
Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h (Lebensqualität)	Keine Daten	Keine Daten	Keine Daten	(0 Studien)	-	Keine Daten vorhanden (es konnten weder RCTs noch Beobachtungsstudien gefunden werden, die diesen Endpunkt untersuchten)	Keine Daten
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (innerhalb von 24 h)	50 pro 1.000	100 pro 1.000 (39 bis 258)	RR 2.00 (0.78 bis 5.15)	240 (1 RCT) ¹	⊕○○○ SEHR NIEDRIG ^{a,b,c}	Keine sinnvolle Analyse möglich (nur eine Studie, extreme Ungenauigkeit)	Keine verwendbaren Daten

Referenzen

1. Göbel H, Heinze A, Niederberger U et al. Efficacy of phenazone in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Cephalalgia 2004; 24 (10): 888–893

Erklärungen

a. Bei der Studienpopulation handelt es sich um Patienten, die in Behandlung bei Schmerzspezialisten waren; Ergebnisse nicht ohne weiteres übertragbar auf OTC-Patienten; Patienten mit sehr häufigen Migräneattacken wurden ausgeschlossen, darüber hinaus wurden jedoch keine Ausschlusskriterien gewählt bzw. Maßnahmen ergriffen, um Population mit OTC-Patienten vergleichbarer zu machen; leichte Bedenken vorhanden (Effekt eher unterschätzt), allerdings wurde Qualität bereits für Publikationsbias herabgestuft (nicht herabstufen)

b. Nur eine Studie vorhanden, Risiko eines Publikationsbias; mögliche Beeinflussung des Ergebnisses bei nur einer Studie mit geringen Fallzahlen (herabstufen)

c. Konfidenzintervall überschreitet „Nulleffekt“, kein Effekt oder negativer Effekt möglich (herabstufen); breites Konfidenzintervall durch geringe Fallzahlen und Ereignisraten (herabstufen)

Berechnung des Prozentwerts

* Wirksamkeitsendpunkte: $\ln(RR)$

** Verträglichkeitsendpunkte: $1 - \ln(RR)$

Naratriptan

Tabelle 27 stellt die SoF-Tabelle für Naratriptan dar. Das Ergebnis für den Endpunkt PF2 wurde mit 47 % bewertet und der gelben Kategorie zugeordnet. Das Vertrauen in diesen Wert wurde aufgrund des Risikos durch einen Publikationsbias und der möglichen Indirektheit als moderat bewertet. Da in den Studien kein erhöhtes Risiko für UAWs unter Naratriptan festgestellt werden konnte, wurde dieser Endpunkt mit 100 % bewertet und in die grüne Kategorie eingestuft. Es ergaben sich gewisse Einschränkungen hinsichtlich des Vertrauens, da ein leicht erhöhtes Risiko für UAWs nicht auszuschließen ist.









Im Kommentarfeld wurden Besonderheiten in Bezug auf die untersuchten Patienten angegeben. Ebenso wurden Ausnahmen bei der Endpunktmessung dokumentiert. Diese Angaben bieten wichtige Informationen für die Interpretation und Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Für Naratriptan gab es eindeutige Hinweise auf nicht veröffentlichte Studien [239, 240]. Daher wurde in den Erklärungen zur Qualitätsbewertung für jeden Endpunkt angegeben, ob eine Beeinflussung der Ergebnisse aufgrund eines Publikationsbias als wahrscheinlich oder weniger wahrscheinlich angesehen wurde.

Im Vergleich zu den übrigen Endpunkten hat Naratriptan ein besonders gutes Ergebnis für den Endpunkt SHR24 erzielt. Die Bewertung erfolgte mit 83 % und wurde somit der grünen Kategorie zugeordnet.

Die Linderung der Übelkeit nach zwei Stunden wurde mit 33 % der roten Kategorie zugeteilt, da der Effekt hier sehr gering ausgeprägt war. Das niedrige RR ergab sich aus dem recht hohen Ansprechen unter Placebo und dem vergleichsweise geringen Effekt unter Naratriptan.

Tabelle 27. *Summary-of-Findings*: Naratriptan 2,5 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz

Patient oder Population: Erwachsene mit akutem Migränekopfschmerz							
Setting: OTC							
Intervention: Naratriptan 2,5 mg							
Vergleich: Placebo							
Endpunkte	Absolute Effekte (95%-KI)		Relativer Effekt (95%-KI)	№ der Teilnehmer (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare	Ergebnis
	Risiko mit Placebo	Risiko mit Naratriptan 2,5 mg					
Schmerzfreiheit nach 2 h	137 pro 1.000	219 pro 1.000 (167 bis 288)	RR 1.60 (1.22 bis 2.11)	1035 (4 RCTs) 1,2,5,7	⊕⊕⊕○ MODE-RAT ^{a,b}	Spezielle Patientengruppen (Stark et al.: Sumatriptan-Nonresponder, Massiou et al.: Patienten mit menstruationsassoziiierter Migräne); Endpunktmesung auch bei milder Schmerzintensität (Massiou et al.)	47 % * Vertrauen moderat 
Schmerzreduktion nach 1 h	188 pro 1.000	275 pro 1.000 (207 bis 363)	RR 1.46 (1.10 bis 1.93)	772 (3 RCTs) 1,2,3	⊕⊕⊕○ MODE-RAT ^b		38 % * Vertrauen moderat 
24-h anhaltende Schmerzreduktion	193 pro 1.000	441 pro 1.000 (381 bis 509)	RR 2.29 (1.98 bis 2.64)	2193 (5 RCTs) 1,2,3,4,6	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^c		83 % * Vertrauen hoch 
Linderung der Übelkeit nach 2 h	328 pro 1.000	456 pro 1.000 (400 bis 518)	RR 1.39 (1.22 bis 1.58)	1551 (5 RCTs) 1,2,3,4,6	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^c		33 % * Vertrauen hoch 
Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h	193 pro 1.000	363 pro 1.000 (305 bis 433)	RR 1.88 (1.58 bis 2.24)	1575 (3 RCTs) 1,4,6	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^c		63 % * Vertrauen hoch 
Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h	241 pro 1.000	405 pro 1.000 (349 bis 470)	RR 1.68 (1.45 bis 1.95)	1672 (4 RCTs) 1,4,5,6	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^c	Spezielle Patientengruppen (Massiou et al.: Patienten mit menstruationsassoziiierter Migräne)	52 % * Vertrauen hoch 
Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h (Lebensqualität)	206 pro 1.000	397 pro 1.000 (340 bis 465)	RR 1.93 (1.65 bis 2.26)	1811 (6 RCTs) 1,2,3,4,5,6	⊕⊕⊕○ MODE-RAT ^{c,d}	Spezielle Patientengruppen (Massiou et al.: Patienten mit menstruationsassoziiierter Migräne)	66 % * Vertrauen moderat 
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (innerhalb von 24 h)	253 pro 1.000	253 pro 1.000 (221 bis 292)	RR 1.00 (0.87 bis 1.15)	2341 (7 RCTs) 1,2,3,4,5,6,7	⊕⊕⊕○ MODE-RAT ^{c,e}	Spezielle Patientengruppen (Stark et al.: Sumatriptan-Nonresponder, Massiou et al.: Patienten mit menstruationsassoziiierter Migräne)	100 % ** Vertrauen moderat 

Referenzen

1. Bomhof M, Paz J, Legg N et al. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. naratriptan 2.5 mg in migraine. Eur Neurol 1999; 42 (3): 173–179
2. Garcia-Ramos G, MacGregor EA, Hilliard B et al. Comparative efficacy of eletriptan vs. naratriptan in the acute treatment of migraine. Cephalalgia 2003; 23 (9): 869–876

-
3. Havanka H, Dahlöf C, Pop PH et al. Efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. Naratriptan S2WB2004 Study Group. Clin Ther 2000; 22 (8): 970–980
 4. Klassen A, Elkind A, Asgharnejad M et al. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Naratriptan S2WA3001 Study Group. Headache 1997; 37 (10): 640–645
 5. Massiou H, Jamin C, Hinzelin G et al. Efficacy of oral naratriptan in the treatment of menstrually related migraine. Eur J Neurol 2005; 12 (10): 774–781
 6. Mathew NT, Asgharnejad M, Peykamian M et al. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. The Naratriptan S2WA3003 Study Group. Neurology 1997; 49 (6): 1485–1490
 7. Stark S, Spierings EL, McNeal S et al. Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. Headache 2000; 40 (7): 513–520
-

Erklärungen

- a. Bei den Studienpopulationen handelt es sich bei zwei der vier Studien um spezielle Patientengruppen (Massiou et al., Stark et al.), wenige Angaben zur Art der Rekrutierung und den jeweiligen Zentren in allen Studien (Neurologen/ Migränespezialisten?); Ergebnisse nicht ohne weiteres übertragbar auf OTC-Patienten; z. T. jedoch bestimmte Ausschlusskriterien, die bessere Vergleichbarkeit mit OTC-Patienten gewährleisten; bei der Endpunktmessung wurde in der Studie von Massiou et al. auch eine milde Ausgangsschmerzintensität berücksichtigt; leichte Bedenken bezüglich Indirektheit vorhanden, allerdings wurde Qualität bereits für Publikationsbias herabgestuft (nicht herabstufen)
 - b. Hinweise auf unveröffentlichte Studien vorhanden, Risiko eines Publikationsbias; Beeinflussung des Ergebnisses möglich aufgrund geringerer Gesamtzahl an untersuchten Patienten (herabstufen)
 - c. Hinweise auf unveröffentlichte Studien vorhanden, Risiko eines Publikationsbias; Beeinflussung des Ergebnisses weniger wahrscheinlich aufgrund höherer Gesamtzahl an untersuchten Patienten (nicht herabstufen)
 - d. „Verbesserung der funktionellen Einschränkungen“ gibt nur einen Aspekt der Lebensqualität wieder (herabstufen)
 - e. Konfidenzintervall überschreitet „Nulleffekt“, kein Effekt oder negativer Effekt möglich (herabstufen)
-

Berechnung des Prozentwerts

* Wirksamkeitsendpunkte: $\ln(RR)$

** Verträglichkeitsendpunkte: $1 - \ln(RR)$









Almotriptan

Tabelle 28 fasst die wesentlichen Resultate der Auswertungen für Almotriptan zusammen. Durch das gute Ergebnis des RR für den Endpunkt PF2 wurde die Bewertung mit 75 % der grünen Kategorie zugeordnet, gleichzeitig ist das Vertrauen in diesen Wert hoch. Unter Almotriptan ist die Anzahl an UAWs im Vergleich zu Placebo nur leicht erhöht. Daraus ergibt sich ein Wert von 82 %, welcher ebenfalls der grünen Kategorie zugeordnet wurde. Diese Beurteilung ist mit einem moderaten Vertrauen verbunden. Denn das Ergebnis des RR ist nicht statistisch signifikant, weshalb ein Effekt auf Placeboniveau nicht auszuschließen ist.

Im Kommentarfeld wurden, wie bei Naratriptan, Besonderheiten in Bezug auf die untersuchten Patienten angegeben. Auch hier wurden Ausnahmen bei der Endpunktmessung im Kommentarfeld dokumentiert, um wichtige Informationen für die Interpretation und Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Verfügung zu stellen.

Zu einigen der für Almotriptan eingeschlossenen Studien lagen mehrere Publikationen vor. Da durch zusätzliche Publikationen zum Teil ergänzende Daten verfügbar waren, wurden die entsprechenden Referenzen ebenfalls angegeben (vgl. Fußnote 3 und 6).

Tabelle 28. *Summary-of-Findings*: Almotriptan 12,5 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz

Patient oder Population: Erwachsene mit akutem Migränekopfschmerz							
Setting: OTC							
Intervention: Almotriptan 12,5 mg							
Vergleich: Placebo							
Endpunkte	Absolute Effekte (95%-KI)		Relativer Effekt (95%-KI)	№ der Teilnehmer (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare	Ergebnis
	Risiko mit Placebo	Risiko mit Almotriptan 12,5 mg					
Schmerzfreiheit nach 2 h	188 pro 1.000	399 pro 1.000 (340 bis 464)	RR 2.12 (1.81 bis 2.47)	2237 (7 RCTs) 1,2,3,4,5,6,7	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^a	Spezielle Patientengruppen (Diener et al.: Sumatriptan-Nonresponder, Allais et al.: Patienten mit menstruationsassoziiertem Migräne); Endpunktmessung auch bei milder Schmerzintensität (Mathew et al., Goadsby et al., Allais et al.)	75 % * Vertrauen hoch 
Schmerzreduktion nach 1 h	248 pro 1.000	377 pro 1.000 (317 bis 446)	RR 1.52 (1.28 bis 1.80)	1462 (5 RCTs) 2,3,4,6,7	⊕⊕⊕⊕ HOCH	Spezielle Patientengruppen (Diener et al.: Sumatriptan-Nonresponder)	42 % * Vertrauen hoch 
24-h anhaltende Schmerzreduktion	239 pro 1.000	456 pro 1.000 (341 bis 606)	RR 1.91 (1.43 bis 2.54)	549 (1 RCT) 7	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b		65 % * Vertrauen moderat 
Linderung der Übelkeit nach 2 h	312 pro 1.000	478 pro 1.000 (403 bis 565)	RR 1.53 (1.29 bis 1.81)	992 (4 RCTs) 2,4,5,7	⊕⊕⊕⊕ HOCH		43 % * Vertrauen hoch 
Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h	291 pro 1.000	488 pro 1.000 (416 bis 578)	RR 1.68 (1.43 bis 1.99)	1065 (4 RCTs) 2,4,5,7	⊕⊕⊕⊕ HOCH		52 % * Vertrauen hoch 
Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h	230 pro 1.000	471 pro 1.000 (384 bis 581)	RR 2.05 (1.67 bis 2.53)	904 (4 RCTs) 2,4,5,7	⊕⊕⊕⊕ HOCH		72 % * Vertrauen hoch 
Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h (Lebensqualität)	341 pro 1.000	511 pro 1.000 (385 bis 678)	RR 1.50 (1.13 bis 1.99)	276 (1 RCT) 6	⊕⊕○○ NIEDRIG ^{b,c}		41 % * Vertrauen niedrig 
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (innerhalb von 24 h)	82 pro 1.000	98 pro 1.000 (76 bis 128)	RR 1.20 (0.93 bis 1.56)	2290 (7 RCTs) 1,2,3,4,5,6,7	⊕⊕⊕○ MODERAT ^d	Spezielle Patientengruppen (Diener et al.: Sumatriptan-Nonresponder, Allais et al.: Patienten mit menstruationsassoziiertem Migräne)	82 % ** Vertrauen moderat 
Referenzen							
1. Allais G, Bussone G, D'Andrea G et al. Almotriptan 12.5 mg in menstrually related migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2011; 31 (2): 144–151							
2. Dahlöf C, Tfelt-Hansen P, Massiou H et al. Dose finding, placebo-controlled study of oral almotriptan in the acute treatment of migraine. Neurology 2001; 57 (10): 1811–1817							

3. Diener H-C, Gendolla A, Gebert I et al. Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. *Headache* 2005; 45 (7): 874–882
- Diener H-C, Gendolla A, Gebert I et al. Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. *Eur Neurol* 2005; 53 (Suppl 1): 41–48
- Diener H-C. Efficacy of almotriptan 12.5 mg in achieving migraine-related composite endpoints: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in patients with previous poor response to sumatriptan 50 mg. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (10): 1603–1610
4. Dowson AJ, Massiou H, Láinez JM et al. Almotriptan is an effective and well-tolerated treatment for migraine pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2002; 22 (6): 453–461
5. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G et al. Early vs. non-early intervention in acute migraine-'Act when Mild (AwM)'. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia* 2008; 28 (4): 383–391
6. Mathew NT, Finlayson G, Smith TR et al. Early intervention with almotriptan: results of the AEGIS trial (AXERT Early Migraine Intervention Study). *Headache* 2007; 47 (2): 189–198
- Freitag F, Smith T, Mathew N et al. Effect of early intervention with almotriptan vs placebo on migraine-associated functional disability: results from the AEGIS Trial. *Headache* 2008; 48 (3): 341–354
7. Pascual J, Falk RM, Piessens F et al. Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2000; 20 (6): 588–596

Erklärungen

- a. Bei den Studienpopulationen handelt es sich hauptsächlich um Patienten, die in ärztlicher Behandlung waren, bei zwei der sieben Studien wurden spezielle Patientengruppen untersucht (Diener et al., Allais et al.); Ergebnisse nicht ohne weiteres übertragbar auf OTC-Patienten; z. T. jedoch bestimmte Maßnahmen und Ausschlusskriterien, die eine bessere Vergleichbarkeit mit OTC-Patienten gewährleisten; bei der Endpunktmessung wurde in den Studien von Mathew et al., Goadsby et al. und Allais et al. auch eine milde Ausgangsschmerzintensität berücksichtigt; leichte Bedenken bezüglich Indirektheit vorhanden, allerdings nicht schwerwiegend genug, um dafür herabzustufen (nicht herabstufen)
- b. Nur eine Studie vorhanden, Risiko eines Publikationsbias; mögliche Beeinflussung des Ergebnisses bei nur einer Studie mit geringen Fallzahlen (herabstufen)
- c. „Verbesserung der funktionellen Einschränkungen“ gibt nur einen Aspekt der Lebensqualität wieder (herabstufen)
- d. Konfidenzintervall überschreitet „Nulleffekt“, kein Effekt oder negativer Effekt möglich (herabstufen)

Berechnung des Prozentwerts

* Wirksamkeitsendpunkte: $\ln(RR)$

** Verträglichkeitsendpunkte: $1 - \ln(RR)$

3.3.2 Das Bewertungssystem: Gesamtübersicht der Indikation Migräne

Das Bewertungssystem wird durch die Gesamtübersicht der jeweiligen Indikation dargestellt. Während in SoF-Tabellen die Ergebnisse einzelner OTC-Wirkstoffe zusammengefasst werden, bietet die Gesamtübersicht dem Anwender einen Überblick über die finalen Beurteilungen aller OTC-Wirkstoffe, die für eine Indikation ausgewertet wurden. Somit ist es möglich, verschiedene Wirkstoffe miteinander zu vergleichen. Neben den Ergebnissen für die einzelnen Endpunkte bzw. Kriterien wird zusätzlich ein Gesamtergebnis für jeden OTC-Wirkstoff berechnet. In Abbildung 33 ist die konkrete Darstellung der Gesamtübersicht für die Indikation Migräne abgebildet.

Zur Erstellung und Strukturierung des Bewertungssystems wurden die in Kapitel 3.1 erörterten, AHP-spezifischen Ergebnisse herangezogen. Für die Gesamtübersicht des Bewertungssystems wurde daher in Anlehnung an die AHP-Hierarchie eine Kriterien- bzw. Endpunkt-spezifische Darstellung gewählt (vgl. 3.1.1). Demzufolge werden im oberen blauen Rahmen in Abbildung 33 die unter 3.1.2 ausgewählten Wirksamkeits- und Verträglichkeitskriterien angegeben. Die relative Wichtigkeit dieser Kriterien wird durch die in blau dargestellten Prozentwerte angezeigt. Entsprechend der unterschiedlichen Bedeutung haben die Kriterien einen unterschiedlich starken Einfluss auf das Gesamtergebnis. Zunächst werden die unter 3.1.3 ermittelten Prozentwerte angegeben, welche anschließend individuell angepasst werden können.

In der Gesamtübersicht werden die lokalen Prioritäten der Alternativen (vgl. 3.1.4) in Form der Einzelergebnisse der OTC-Wirkstoffe aufgeführt. Diese Kriterien- bzw. Endpunkt-spezifischen Ergebnisse werden im unteren blauen Rahmen in Abbildung 33 dargestellt. Die OTC-Wirkstoffe wurden hierfür in Bezug auf das jeweilige Kriterium und damit Endpunkt-spezifisch bewertet. Die entsprechenden Analysen wurden ausführlich in Kapitel 3.2 beschrieben. Die Einzelergebnisse eines Wirkstoffs entsprechen den Angaben in der Ergebnisspalte der jeweiligen SoF-Tabelle, sodass eine erleichterte Orientierung zwischen beiden Darstellungen gewährleistet wird. Falls detailliertere Informationen zu den Einzelergebnissen erforderlich sind, können die zugrundeliegenden Daten daher schnell und einfach in der SoF-Tabelle eingesehen werden.

Das Bewertungssystem berechnet schließlich die Gesamtergebnisse der OTC-Wirkstoffe, die den globalen Prioritäten der Alternativen entsprechen (vgl. 3.1.4). In Abbildung 33 wer-

den die Gesamtergebnisse der einzelnen Wirkstoffe im roten Rahmen angezeigt. Diese Ergebnisse setzen sich aus den Einzelergebnissen der Kriterien und deren unterschiedlicher Priorität zusammen. Falls für einzelne Kriterien keine Daten vorliegen, kann kein Gesamtergebnis berechnet werden. Trotzdem können die Einzelergebnisse der Kriterien, für die Daten vorliegen, betrachtet und die Wirkstoffe für diese Kriterien miteinander verglichen werden.

In der Gesamtübersicht des Bewertungssystems sind für die Einzel- und Gesamtergebnisse der OTC-Wirkstoffe zum einen Prioritäten bzw. Prozentwerte angegeben, welche sich aus den Therapieeffekten in den Studien ergeben. Zum anderen wird zu jedem Prozentwert das Maß an Vertrauen in den jeweiligen Wert dargestellt. Diese Angabe entspricht der Qualität der Evidenz nach GRADE und wird durch die Anzahl der Pluszeichen zum Ausdruck gebracht. Darüber hinaus werden, wie in den SoF-Tabellen, auch hier beide Angaben mithilfe der Ampeldarstellung visualisiert (vgl. 3.2.7).

Einzelergebnisse der Wirkstoffe nach Kriterien

	Schmerzfreiheit	Schnelle Schmerzreduktion	Anhaltende Schmerzreduktion	Linderung der Übelkeit	Linderung der Lichtempfindlichkeit	Linderung der Lärmempfindlichkeit	Verbesserung der Einschränkung im Alltag/Lebensqualität	Nebenwirkungen
Patientenpräferenzen (Wichtigkeit)	40 %	10 %	22 %	2 %	2 %	2 %	2 %	20 %
ASS	73% ++++	76% ++++	49% ++++	24% +++	39% +++	36% +++	100% +	74% +++
Ibuprofen	65% +++	63% +++	73% +++	43% ++++	42% ++++	49% ++++	69% +++	100% +++
Paracetamol	42% +++	54% +++	keine Daten	31% ++	33% ++++	35% ++++	57% ++	100% ++++
Phenazon	71% +++	keine Daten	48% +++	62% +++	58% +++	85% +++	keine Daten	keine Daten
Naratriptan	47% +++	38% +++	83% ++++	33% +++	63% ++++	52% +++	66% +++	100% +++
Almotriptan	75% ++++	42% +++	65% +++	43% +++	52% +++	72% +++	41% ++	82% +++

Gesamtergebnis

ASS	66 % +++	
Ibuprofen	72 % +++	
Paracetamol	keine Berechnung möglich	
Phenazon	keine Berechnung möglich	
Naratriptan	65 % +++	
Almotriptan	69 % +++	

Abbildung 33. Gesamtübersicht der Indikation Migräne

Die konkreten Ergebnisse für die Indikation Migräne können Abbildung 33 entnommen werden. Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit sind insbesondere die Einzelergebnisse der Kriterien Schmerzfremheit und Nebenwirkungen als jeweils wichtigste Wirksamkeits- bzw. Verträglichkeitskriterien von Bedeutung. Die untersuchten OTC-Wirkstoffe

sind in der Indikation Migräne gut wirksam, was sich aus den guten bis sehr guten Ergebnissen für den Endpunkt Schmerzfreiheit nach zwei Stunden ableiten lässt. Alle Wirkstoffe erzielten Ergebnisse in Prozentbereichen der gelben oder grünen Kategorie. Für diesen Endpunkt konnte Almotriptan mit 75 % das beste Ergebnis erzielen, während Paracetamol mit 42 % im Vergleich etwas schlechter abschnitt. Für den Endpunkt Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (innerhalb von 24 Stunden) wurden für alle bewerteten Substanzen sehr gute Ergebnisse erzielt, die entsprechend der grünen Kategorie zugeordnet werden konnten. Die Nebenwirkungsraten der OTC-Wirkstoffe waren im Vergleich zu Placebo nicht oder nur leicht (jedoch nicht signifikant) erhöht, sodass auf eine gute Verträglichkeit bei Kurzzeitanwendung geschlossen werden kann.

Im Hinblick auf eine schnelle bzw. anhaltende Schmerzreduktion konnten ebenfalls gute bis sehr gute Ergebnisse der untersuchten OTC-Wirkstoffe erzielt werden. Für den Endpunkt HR1 hat insbesondere ASS ein sehr gutes Ergebnis erzielt, während Naratriptan für den Endpunkt SHR24 am besten abschnitt. Eine Linderung der Begleitsymptome durch die untersuchten Substanzen war eher mäßig ausgeprägt. Vor allem in Bezug auf die Linderung der Übelkeit konnten nur geringe Effekte nachgewiesen werden, weshalb für einige Wirkstoffe (ASS, Paracetamol, Naratriptan) Einordnungen in die rote Kategorie vorgenommen werden mussten. Zur Beurteilungen der Verbesserung der Einschränkung im Alltag bzw. Lebensqualität liegen zwar recht gute Ergebnisse vor, allerdings ist die Qualität der Daten bzw. das Vertrauen in diese Ergebnisse relativ gering, wodurch Schlussfolgerungen kaum möglich sind.

Die Gesamtergebnisse der OTC-Wirkstoffe, für die eine Berechnung möglich war, zeigen entsprechend der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit ebenfalls gute Resultate. Insgesamt konnten keine großen Unterschiede zwischen diesen Wirkstoffen festgestellt werden, da die Gesamtergebnisse, trotz unterschiedlicher Kategorien (gelb/ grün), nur minimal in ihren prozentualen Werten differieren. Diese Wirkstoffe können somit alle als Mittel der ersten Wahl in der Indikation Migräne empfohlen werden. Für Paracetamol konnte kein Gesamtergebnis berechnet werden, da für ein Kriterium keine Daten ausgewertet werden konnten. Anhand der Einzelergebnisse liegt es jedoch nahe, dass Paracetamol eher als Mittel der zweiten Wahl zu empfehlen ist. Während der Wirkstoff eine sehr gute Verträglichkeit aufweist, ist die Wirksamkeit hingegen im Vergleich zu den anderen Substanzen etwas geringer ausgeprägt.

Für Phenazon lagen für mehrere Kriterien keine Daten vor, sodass kein Gesamtergebnis berechnet werden konnte. Insbesondere die Unsicherheit bezüglich der Nebenwirkungen erschwerte Schlussfolgerungen und Empfehlungen für diesen Wirkstoff.

3.3.3 Berücksichtigung individueller Patientenpräferenzen

Die in Abbildung 33 angegebenen Prozentwerte für die relative Wichtigkeit der Kriterien sind als Orientierungswerte zu verstehen. Bei ihrer Bestimmung wurden Experten- und Patientensichtweisen berücksichtigt. Dennoch kann sich die relative Wichtigkeit der Kriterien für einzelne Patienten stark unterscheiden. Um dieser Tatsache gerecht zu werden, bietet das System die Möglichkeit, die vorgeschlagenen Werte patientenindividuell anzupassen. Wie sich die Ergebnisse in Abhängigkeit von individuellen Patientenpräferenzen ändern, wird exemplarisch anhand von zwei Patientenbeispielen in Abbildung 34 und Abbildung 35 gezeigt. Für Patient A stellt das Wiederauftreten oder die Verschlimmerung des Kopfschmerzes (*headache recurrence*) ein besonderes Problem dar, weshalb in diesem Fall eine langanhaltende Wirkung der Migränemedikation wünschenswert ist (vgl. Abbildung 34). Hingegen leidet Patient B während der Migräneattacken besonders unter dem Begleitsymptom Übelkeit, sodass die Linderung der Übelkeit für diesen Patienten eine hohe Bedeutung besitzt (vgl. Abbildung 35). Im Beratungsgespräch können die betreffenden Kriterien gemeinsam von Apotheker und Patient höher gewichtet werden. Durch die modifizierte Gewichtung ergeben sich unterschiedliche Gesamtergebnisse der OTC-Wirkstoffe in den beiden Patientenbeispielen. Während in Beispiel A Naratriptan besonders gut geeignet wäre, könnte in Beispiel B Ibuprofen eine Option darstellen. Unter Berücksichtigung der Einzelergebnisse könnte für Patient B auch Phenazon in Betracht kommen, ASS scheint hier jedoch weniger geeignet zu sein. Die Beispiele zeigen, dass sich durchaus unterschiedliche Empfehlungen für einzelne Patienten ergeben können.

Einzelergebnisse der Wirkstoffe nach Kriterien

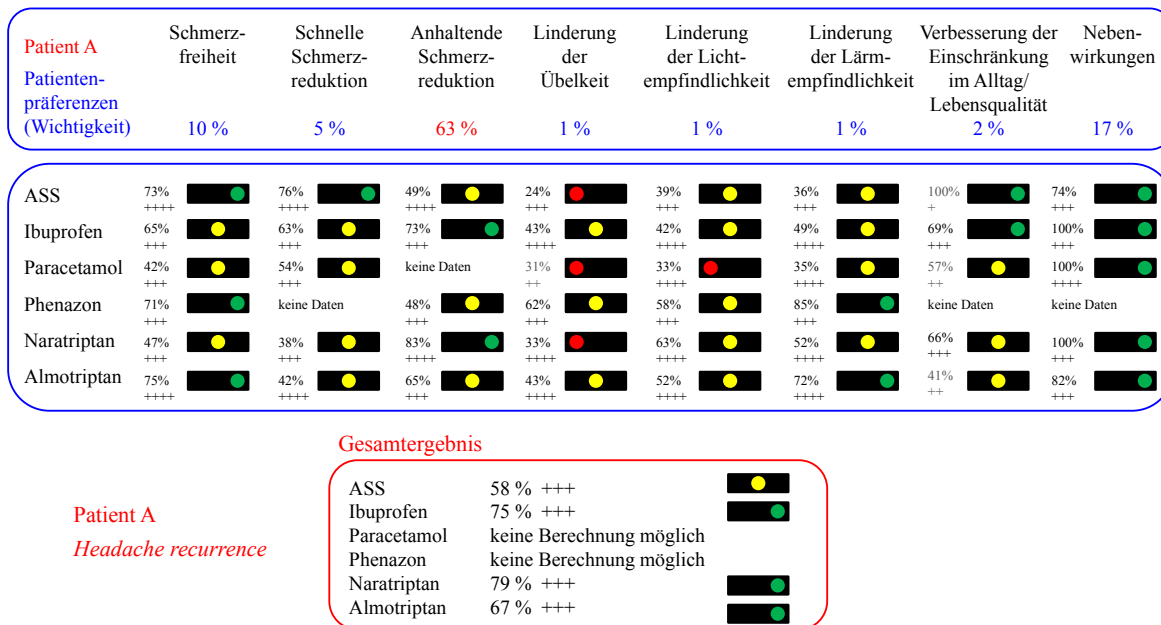


Abbildung 34. Patientenpräferenzen: Patientenbeispiel A

Einzelergebnisse der Wirkstoffe nach Kriterien

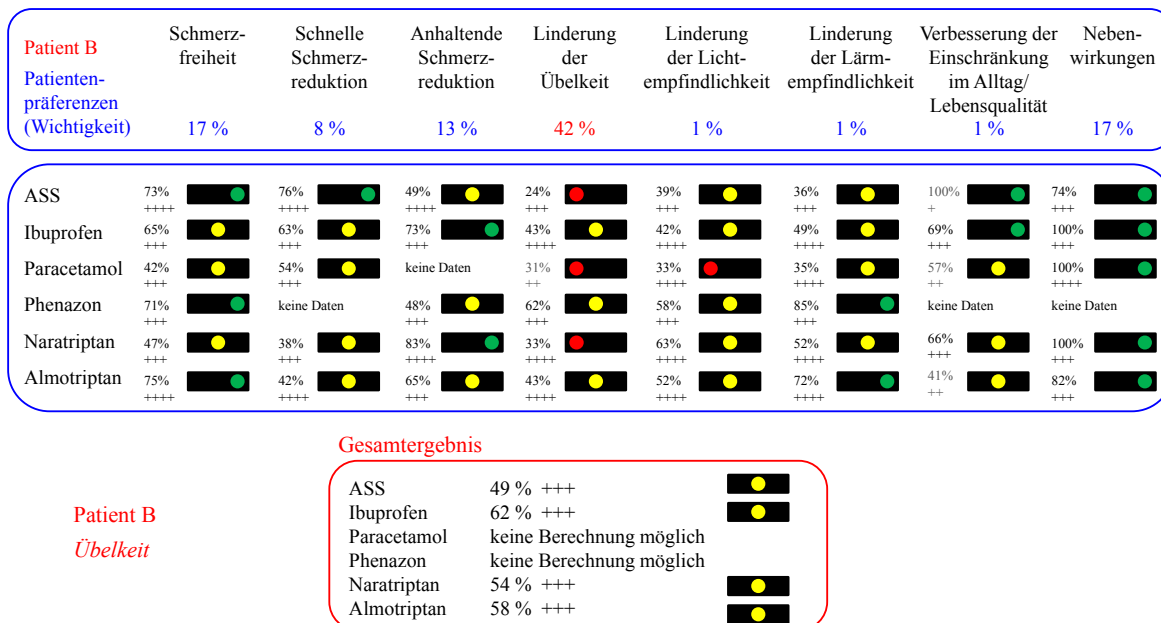


Abbildung 35. Patientenpräferenzen: Patientenbeispiel B

3.4 Umsetzung des Systems als IT-Anwendung

Damit das Bewertungs- und Informationssystem in der täglichen Beratungspraxis eingesetzt werden kann, muss es in einer praxistauglichen Form zur Verfügung gestellt werden. Dabei ist vor allem ein schneller und unkomplizierter Zugriff von Bedeutung. Eine IT-Umsetzung, insbesondere eine webbasierte Lösung, bietet die Möglichkeit einer einfachen und zeitsparenden Anwendung in öffentlichen Apotheken. Daher wurde das vorliegende Bewertungs- und Informationssystem als Webanwendung programmiert. Unter dem folgenden Link ist eine Demoversion der webbasierten Anwendung erreichbar:

www.otc-evidence.de

Der Zugriff ist passwortgeschützt, sodass der Anwender zunächst aufgefordert wird seine Zugangsdaten (Benutzername und Passwort) einzugeben. Vor der ersten Nutzung ist es daher erforderlich, ein Benutzerkonto anzulegen. Um sicherzustellen, dass die Webanwendung von Apothekern bzw. Fachkreisen genutzt wird, müssen bei der Registrierung Angaben zur Apotheke bzw. zum Arbeitgeber oder zur Institution gemacht werden. Erst nach Prüfung durch einen Administrator wird das Benutzerkonto freigeschaltet.

Unter der Registerkarte *Informationen* können vorab allgemeine Informationen zum Hintergrund und zu den Zielen der Webanwendung nachgelesen werden. Zudem werden die Funktionen der Anwendung erläutert und wichtige Hinweise zur Nutzung gegeben.

Unter der Registerkarte *Valuation* ist das eigentliche Bewertungs- und Informationssystem verfügbar. Der Anwender wählt zunächst die gewünschte OTC-Indikation aus. Daraufhin wird die Gesamtübersicht des Bewertungssystems für diese Indikation angezeigt. Die Einzelergebnisse sowie die berechneten Gesamtergebnisse der OTC-Wirkstoffe sind somit schnell abrufbar (vgl. Abbildung 36).

Anschließend kann die Gewichtung der Kriterien entsprechend individueller Patientenpräferenzen direkt in der Anwendung angepasst werden. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass insgesamt 100 % vergeben werden. Der Anwender erhält einen entsprechenden Hinweis, falls die Prozentwerte noch erhöht oder erniedrigt werden müssen. Findet diese Anpassung nicht statt, wird die Eingabe intern auf 100 % normalisiert. Die Gesamtergebnisse werden daraufhin neu berechnet.

Benötigt der Anwender detailliertere Informationen bzw. möchte er die zugrundeliegenden Daten oder Referenzen der Studien einsehen, können die SoF-Tabellen der OTC-Wirkstoffe herangezogen werden. Sie liefern die Datenbasis, auf der die Ergebnisse der Beurteilungen beruhen. In der Anwendung können die SoF-Tabellen der Wirkstoffe als PDF-Dokument aufgerufen werden, indem der jeweilige Wirkstoff oder ein zugehöriges Ergebnis ausgewählt wird. Eine schnelle Orientierung wird gewährleistet, da die Spalten in der Gesamtübersicht (Kriterien) den Zeilen der SoF-Tabellen (Endpunkte) entsprechen.

Bisher ist die Indikation Migräne in der Demoversion verfügbar. Die Webanwendung wurde sehr flexibel programmiert, sodass weitere Indikationen durch einen Administrator angelegt werden können. Zudem ist es für jede Indikation möglich, weitere OTC-Wirkstoffe oder Kriterien zu ergänzen. Die Anwendung bietet darüber hinaus ein hohes Maß an Aktualität. Falls neue Studiendaten hinzukommen, können die Ergebnisse der Wirkstoffe bearbeitet und aktualisiert werden. Auch die SoF-Tabellen können jederzeit neu hochgeladen werden.

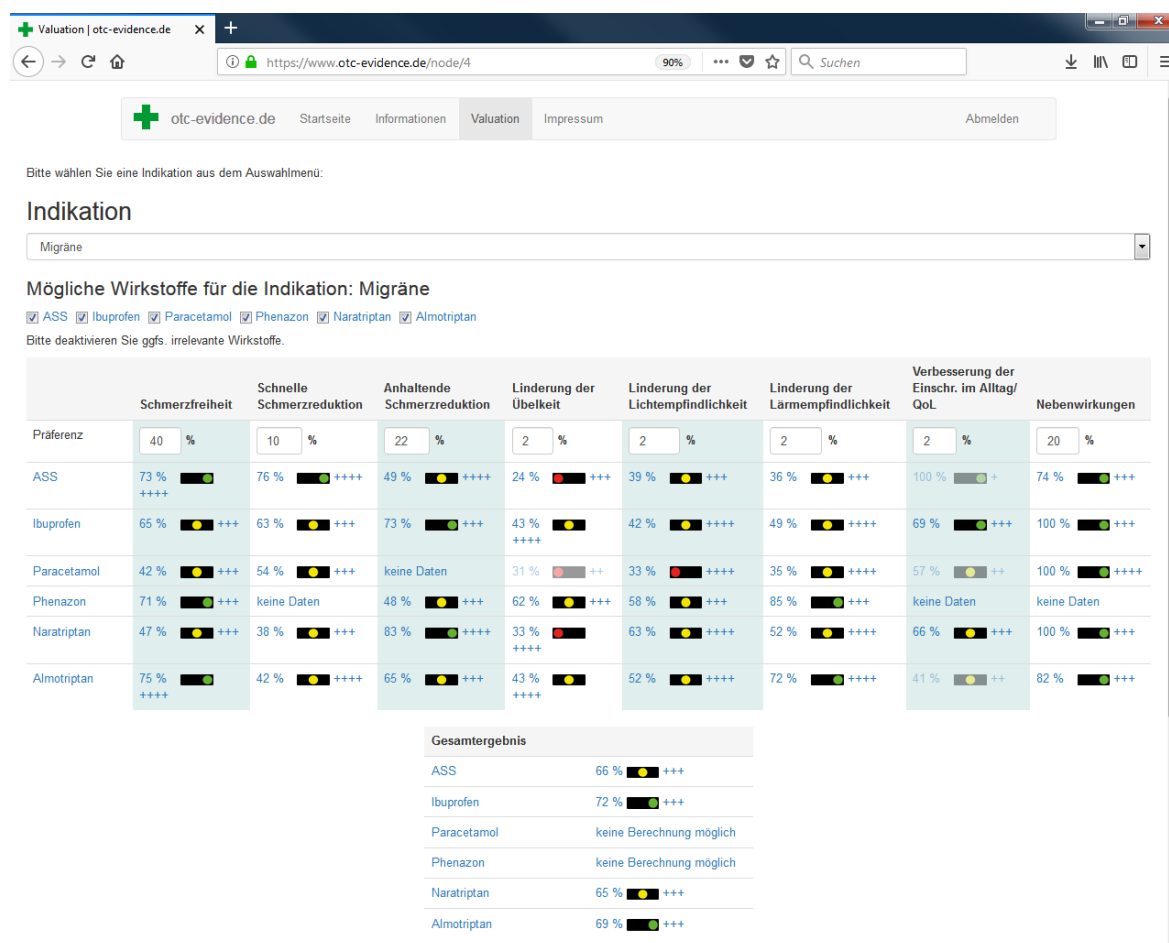


Abbildung 36. Screenshot der Webanwendung

4 Diskussion

Der Selbstmedikationssektor stellt einen Bereich mit großem Potential dar, wenn eine fachmännische Beratung zu OTC-Arzneimitteln durch den Apotheker stattfindet. Zudem gewinnt die evidenzbasierte Medizin in diesem Bereich zunehmend an Bedeutung, da sie rationale Therapieempfehlungen ermöglicht. Allerdings besteht weiterhin ein großer Bedarf an geeigneten Hilfestellungen, um die evidenzbasierte Beratung in der Selbstmedikation zu fördern. Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand daher in der Erstellung eines wissenschaftlich fundierten, praxistauglichen Bewertungs- und Informationssystems, um die evidenzbasierte Auswahl von OTC-Arzneimitteln zu unterstützen. Zum einen sollten die Ergebnisse der Beurteilungen zu Wirksamkeits- und Verträglichkeitsaspekten übersichtlich dargestellt und eine vergleichende Einordnung der OTC-Wirkstoffe ermöglicht werden. Diese Anforderung konnte durch das Bewertungssystem und die Darstellung der Gesamtübersicht einer Indikation realisiert werden. Zum anderen war es erforderlich, die zugrundeliegenden Studiendaten in wissenschaftlich aufgearbeiteter Form zugänglich zu machen, damit die Ergebnisse der Beurteilungen nachvollzogen werden können. Dieses Ziel konnte durch das Informationssystem und die transparente Darstellung der Datenbasis in den SoF-Tabellen der Wirkstoffe erreicht werden. Darüber hinaus konnten Beurteilungen zur Qualität der Evidenz integriert und die Möglichkeit der Berücksichtigung von Patientenpräferenzen geschaffen werden. Ein weiteres Ziel war es, die Anwendbarkeit eines solchen Systems in der Praxis zu verbessern, indem ein einfacher Zugriff ermöglicht wird. Durch die praxistaugliche Bereitstellung der Ergebnisse in Form einer Webanwendung konnte auch diese Anforderung erfüllt werden. All diese Umsetzungen wurden anhand der Indikation Migräne erarbeitet und dargestellt. Die einzelnen Aspekte sollen im Folgenden ausführlicher diskutiert werden.

4.1 Das Bewertungs- und Informationssystem

4.1.1 Erstellung des Bewertungssystems unter Anwendung des AHP

Methodik

Der AHP wurde als Methode für die Erstellung des Bewertungssystems ausgewählt, da er zahlreiche Vorteile bietet. Während andere Methoden der Entscheidungstheorie eher zur Beschreibung von Entscheidungsprozessen geeignet sind (z. B. Conjoint-Analyse), können mithilfe des AHP komplexe, vielschichtige Entscheidungsprobleme gelöst werden. Dadurch werden Entscheidungen rationaler und damit weniger intuitiv getroffen, weshalb die Methode für eine rationale Arzneimittelauswahl in der Selbstmedikation bestens geeignet ist. Zudem ist der AHP sehr flexibel, sodass er bei unterschiedlichen Entscheidungssituationen eingesetzt und für verschiedene OTC-Indikationen angepasst werden kann. Im Vergleich zur Nutzwertanalyse, die ebenfalls Entscheidungen unterstützen soll, stellt der AHP das präzisere Verfahren dar. Der AHP ist in Bezug auf die Strukturierung in Form einer Hierarchie, die exakten Beurteilungen durch Paarvergleiche und die Berücksichtigung qualitativer und quantitativer Kriterien überlegen. Er bietet zudem den Vorteil die Logik der Beurteilungen zu kontrollieren, indem sie auf Konsistenz geprüft werden. Demgegenüber weist der AHP jedoch auch Nachteile auf. Dazu zählen die Annahme der Unabhängigkeit der Elemente einer Ebene und das Problem des *rank reversals*, welches im Rahmen der relativen Bewertung auftreten kann. Hierbei kommt es durch Hinzufügen oder Entfernen von Alternativen zu einer Änderung der Rangfolge der übrigen Alternativen, sodass möglicherweise eine andere Alternative ausgewählt wird. Außerdem ist der AHP aufgrund des präzisen Verfahrens vergleichsweise komplex und zeitaufwendig [125, 132, 133, 142].

Aus letztgenanntem Grund wurde für die Anwendung in der Praxis und zur Berücksichtigung individueller Patientenpräferenzen eine vereinfachte Form gewählt. Der AHP wurde zwar bereits als Methode zur Erhebung von Patientenpräferenzen eingesetzt [123, 136], in diesem IQWiG-Projekt wurden jedoch direkte Befragungen (Paarvergleiche) durchgeführt, was für die Anwendung in der Apotheke nicht realisierbar ist. Stattdessen eignen sich mittels AHP erhaltene Ergebnisse als Grundlage zur Verbesserung der Kommunikation zwischen Experten und Patienten. Um hingegen individuelle Patientenpräferenzen zu integrieren, ist die Durchführung des AHP zu komplex [125, 139]. In der vorliegenden Arbeit wurde der

AHP zunächst zur Identifizierung und Gewichtung patientenrelevanter Endpunkte verwendet, wobei Literatur zu Patienten- und Expertenansichten einbezogen wurde. Somit konnten allgemeine Standpunkte beachtet werden (vgl. „collective approach“ [241]). Für die anschließende Anwendung in der Apotheke wurde eine flexiblere Umsetzung des AHP mit direkter Anpassung der Kriteriengewichte und ausschließlicher Darstellung der Subkriterien gewählt, da dies eine praktikablere Lösung bietet. Dadurch lassen sich auch individuelle Patientenpräferenzen berücksichtigen (vgl. „individual approach“ [241]). In anderen Bereichen werden vergleichbare Hilfsmittel bereits eingesetzt. Die Anwendung solcher Entscheidungshilfen (*decision aids*) hat sich in der Praxis als nützlich und vorteilhaft erwiesen [140, 242].

Anwendung des AHP

Durch die Erstellung der AHP-Hierarchie konnte eine übersichtliche Strukturierung des Entscheidungsproblems für die Indikation Migräne erreicht werden. Gleichzeitig wurde durch die Wahl der Kriterien eine wichtige Voraussetzung geschaffen, um das Bewertungssystem zu erweitern. Indem auf der Kriterienebene Endpunkte statt Evidenzlevels (vgl. [111]) dargestellt wurden, war es möglich, Aspekte des GRADE-Systems (z. B. Qualitätsbewertung, SoF-Tabellen) zu integrieren und Patientenpräferenzen einzubeziehen. Allerdings konnte auch dadurch eine gewisse Beeinflussung bzw. inhaltliche Überlappung der Kriterien nicht vermieden werden. Dieses Problem wird in der AHP-Literatur als *interdependence* bezeichnet und stellt einen zentralen Kritikpunkt des Verfahrens dar [125, 126, 133]. Sollen jedoch patientenrelevante Endpunkte (wie Schmerz oder Lebensqualität) betrachtet werden, lässt sich eine gewisse Abhängigkeit nicht ausschließen. Auch im AHP-Projekt des IQWiG wird eine Überlappung solcher Kriterien als unvermeidbar angesehen, sodass ein gewisses Maß an Abhängigkeit akzeptiert werden kann [123]. Mögliche Abhängigkeiten wurden daher ausschließlich im Rahmen der Paarvergleiche berücksichtigt. Weitere Anpassungen wären durch Supermatrix-Ansatz oder *Analytic Network Process* (ANP) möglich [125, 133].

Da es durchaus Unterschiede zwischen Patienten- und Expertenurteilen gibt [123, 125], ist es wichtig beide Blickwinkel zu betrachten. Unter Einbeziehung verschiedener Literaturquellen konnten beide Standpunkte bei der Auswahl und Gewichtung der Kriterien integriert werden. Leider werden Patientenbefragungen noch relativ selten durchgeführt und beachtet. Für die Indikation Migräne waren erfreulicherweise mehrere Untersuchungen verfügbar. Mit der Studie von Smelt et al. [184] konnte sogar eine Erhebung einbezogen werden, in der

Patienten selbst formulieren konnten, was für sie bei einer Migränemedikation von Bedeutung ist. Dies ist insofern neu, da bei bisherigen Patientenbefragungen nur (von Experten) vorgegebene Endpunkte bewertet werden konnten. Bei der Durchführung der Paarvergleiche war trotz Berücksichtigung der Literatur zu Patienten- und Expertenmeinungen eine gewisse Subjektivität durch den Beurteiler nicht auszuschließen. Um die Beurteilungen dennoch objektiver zu gestalten, wurden die resultierenden Prozentwerte begründet (vgl. 3.1.3). Das Problem der Subjektivität bzw. der Rechtfertigung der Gewichtung wird auch dahingehend abgemildert, dass die Prozentwerte in der Praxis entsprechend individueller Patientenpräferenzen angepasst werden können.

Für die Bestimmung der lokalen Prioritäten der Alternativen wurde die absolute Bewertung in Form der direkten Bewertung gewählt. Diese Bewertungsform bietet verschiedene Vorteile im Vergleich zu anderen Varianten. Die relative Bewertung war für die vorliegende Arbeit weniger geeignet, da hier aufgrund des *rank reversals* nur eine gleichbleibende Anzahl an Alternativen berücksichtigt werden sollte. Es musste jedoch möglich sein, weitere OTC-Wirkstoffe zu ergänzen. Mit der absoluten Bewertung ist dies ohne Änderung der Rangreihenfolge umsetzbar [127]. Somit kann auch der eingangs genannte Nachteil des *rank reversals*, für den der AHP häufig kritisiert wird, entkräftigt werden. Die absolute Bewertung bietet zudem den Vorteil, dass beliebig viele Alternativen einbezogen werden können, während bei der relativen Bewertung die Anzahl aufgrund des enormen Arbeitsaufwands durch Paarvergleiche begrenzt werden sollte [119]. Die relative Bewertung ist darüber hinaus eher für qualitative Daten geeignet. Bei quantitativen Daten, wie sie nach Auswertung der Studienergebnisse vorlagen, kommt es zu einem verfahrensbedingten Informationsverlust [132]. Im Rahmen der absoluten Bewertung besteht neben der direkten Bewertung die Möglichkeit der Beurteilung über Intensitäten. Diese Variante war jedoch aufgrund eines noch stärker ausgeprägten Informationsverlustes nicht zielführend [119, 132]. Mit der direkten Bewertung konnten hingegen die vorliegenden Ergebnisse der Auswertungen (Prozentwerte) unmittelbar und präzise berücksichtigt werden [132], weshalb diese Bewertungsform favorisiert wurde. Neben den genannten Bewertungsformen besteht zusätzlich die Möglichkeit eine Präferenzfunktion zu bestimmen, mit der quantitative Daten ebenfalls genau abgebildet werden können [132]. Diesbezüglich könnte man diskutieren, ob durch die Umformung im Rahmen der Operationalisierung nicht eine solche Präferenzfunktion vorliegt. Allerdings handelt es sich hierbei lediglich um eine log-Transformation ohne Werturteil bezüglich der Präferenz. Nichtsdestotrotz werden die Ergebnisse der Auswertungen präzise

dargestellt, sodass Unterschiede zwischen den Wirkstoffen durch das Verfahren nicht verloren gehen und eine Differenzierung anhand der lokalen Prioritäten der Alternativen möglich ist.

Für die Darstellung wurde der *ideal mode* gewählt, da er für absolute Bewertungen empfohlen wird [131]. Im Vergleich zum *distributive mode* ist beim *ideal mode* ein Hinzufügen weiterer Wirkstoffe ohne Neuberechnung der lokalen Prioritäten sowie eine bessere Vergleichbarkeit und Interpretation der Werte möglich.

Eine Konsistenzprüfung der gesamten Hierarchie war nicht anwendbar, da die absolute (direkte) Bewertung der Alternativen verwendet wurde. Die Alternativen wurden daher nicht paarweise miteinander verglichen, somit konnte eine mögliche Inkonsistenz nur aus den Paarvergleichen der Kriterien resultieren. Da die Konsistenzprüfung auf Kriterienebene positiv ausfiel, kann auf ein widerspruchsfreies Ergebnis der Hierarchie geschlossen werden. Eine Sensitivitätsanalyse wurde nicht durchgeführt, weil dies nicht sinnvoll war. Der Grund hierfür liegt in der Möglichkeit, die Kriteriengewichtung entsprechend individueller Patientenpräferenzen anzupassen. Hierbei können und sollen verschiedene Patienten zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen.

Bewertungssystem mit Gesamtübersicht

Die AHP-Methodik erwies sich als gut geeignete Grundlage für die Erstellung des Bewertungssystems. Mithilfe des Bewertungssystems wird die Entscheidung für ein OTC-Arzneimittel unter Wirksamkeits- und Verträglichkeitsaspekten unterstützt. Das Bewertungssystem ist durch Anwendung des AHP übersichtlich strukturiert und in der Gesamtübersicht werden die Ergebnisse prägnant und schnell erfassbar dargestellt. Das Bewertungssystem ermöglicht das Abwägen zwischen Vor- und Nachteilen einer Therapie sowie eine vergleichende Einordnung verschiedener OTC-Wirkstoffe. Dabei können nicht nur die Gesamtergebnisse miteinander verglichen werden, sondern es werden auch Vergleiche innerhalb eines Kriteriums ermöglicht. Durch die gewählte Darstellung der Gesamtübersicht können darüber hinaus Präferenzen des Patienten in Bezug auf die Wirksamkeits- und Verträglichkeitskriterien integriert werden. Im Hinblick auf die Ergänzung weitere Aspekte bietet das Bewertungssystem die notwendige Flexibilität. So kann es auf weitere OTC-Indikationen problemlos angepasst werden. Theoretisch ist auch die Erweiterung um zusätzliche Kriterien, wie Darreichungsformen oder Kosten, denkbar. Es können jederzeit weitere Wirkstoffe ausgewertet

und ergänzt werden. Bislang wurden keine Kombinationspräparate oder Phytopharmaka untersucht. Diese können aber nach den gleichen Kriterien bewertet und ebenfalls aufgenommen werden. Bei bestimmten Wirkstoffen bietet sich eine Differenzierung unterschiedlicher Darreichungsformen oder Dosierungen an. Beispielsweise könnte für Ibuprofen neben der 400 mg Dosierung auch die 200 mg Dosierung analysiert werden, sodass beide Dosierungen als zwei unterschiedliche Alternativen zur Auswahl angeboten werden. Der Vorteil der Übersichtlichkeit der Gesamtdarstellung beinhaltet gleichzeitig auch einen Nachteil, denn bei dieser zusammengefassten Darstellung der Ergebnisse gehen zwangsläufig Informationen verloren. Dies trifft vor allem für das Gesamtergebnis zu. Dem ist jedoch entgegenzusetzen, dass durch die gleichzeitige Darstellung der Einzelergebnisse und die Verfügbarkeit der SoF-Tabellen detaillierte Informationen bereitgestellt werden.

Individuelle Patientenpräferenzen

In Anbetracht der zunehmenden Bedeutung einer partizipativen Entscheidungsfindung (*shared decision making*), sollten Patienten verstärkt in Therapieentscheidungen einbezogen werden. Mit dem Bewertungssystem, insbesondere der IT-gestützten Anwendung, ist es möglich, individuelle Patientenpräferenzen zu integrieren und eine gemeinsame Entscheidungsfindung zu fördern. Hierbei hat es sich als anwenderfreundlich erwiesen, dass die Prozentwerte für die Gewichtung der Kriterien nur angepasst und nicht komplett selbst festgelegt werden müssen. Denn dadurch werden Werte, die eine allgemeine Patienten- und Expertensicht widerspiegeln, zur Orientierung angeboten. Mit der Webanwendung des Systems können ausschließlich Präferenzen in Bezug auf die Kriterien bzw. Endpunkte berücksichtigt werden. Weitere individuelle Wünsche oder Erfahrungen des Patienten müssen bei der Beratung zu OTC-Arzneimitteln noch zusätzlich beachtet werden.

4.1.2 Systematisches evidenzbasiertes Vorgehen zur Auswertung der Studiendaten

Durch die Verwendung der etablierten Methoden der evidenzbasierten Medizin wurde eine valide Grundlage für das Bewertungs- und Informationssystem geschaffen. Eine Validierung wurde zwar nicht durchgeführt, doch konnte eine erhöhte Validität durch die eingesetzten Methoden und den Abgleich mit weiteren evidenzbasierten Arbeiten erreicht werden. Aufgrund der evidenzbasierten Methodik ist das System mit systematischen Übersichtsarbeiten und dem GRADE-System kompatibel. Die Bedeutung von Effektmaßen und Qualitätskategorien sowie die Darstellungen in Form von *Forest Plots* und SoF-Tabellen kann als bekannt

vorausgesetzt werden, wenn dem Anwender systematische Übersichtsarbeiten, wie Cochrane-Reviews, vertraut sind. Das systematische Vorgehen zur Auswertung der Studiendaten gewährleistet, dass alle OTC-Wirkstoffe nach den gleichen Maßstäben bewertet werden. Dadurch wird eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse ermöglicht.

Mithilfe der PICO-Kriterien konnte das Ziel der Auswertungen konkretisiert werden. Dieses formulierte Ziel spiegelt sehr gut die Forderungen des Antrages vom Apothekertag 2014 wider [90], dessen Inhalt zugleich ein zentrales Ziel der vorliegenden Arbeit ist (vgl. 1.5). Das GRADE-System sieht vor, alle relevanten Endpunkte unabhängig von der Evidenzlage zu untersuchen (*practice driven* vs. *evidence driven* [154]) [153]. Die relevanten Endpunkte wurden, wie alle PICO-Kriterien, vorab festgelegt. Endpunkte bzw. Kriterien wurden sogar bereits bei der Erstellung der AHP-Hierarchie ausgewählt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden spezifisch, aber nicht zu restriktiv formuliert und die durchgeführte Literaturrecherche war systematisch und umfassend. Somit konnten insgesamt 33 relevante Studien eingeschlossen werden. Studien mit Kindern und Jugendlichen wurden ausgeschlossen, da einige der Wirkstoffe im Selbstmedikationsbereich nicht für diese Altersgruppen zugelassen sind. Durch die Wahl ähnlicher Patientenpopulationen (ausschließlich Erwachsene) konnte eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener OTC-Wirkstoffe gewährleistet werden. Davon abgesehen ist bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne eine ärztliche Behandlung zu empfehlen. Eine Selbstmedikation ist hier kritisch zu sehen. Entsprechend der Prinzipien der evidenzbasierten Medizin sollte die beste verfügbare Evidenz berücksichtigt werden. Daher wurden nur RCTs eingeschlossen, während Beobachtungsstudien ausgeschlossen wurden. Zudem wurden Mindestanforderungen an die Qualität der RCTs gestellt (randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind), um Verzerrungen aufgrund qualitativ schlechter Studien zu vermeiden.

Eine Suche nach Beobachtungsstudien ist nur dann sinnvoll, falls keine Evidenz aus RCTs verfügbar ist. Auch der GRADE-Ansatz sieht eine gleichzeitige Berücksichtigung von RCTs und Beobachtungsstudien nicht vor [152]. Für Phenazon war bei einigen Endpunkten keine Evidenz aus RCTs vorhanden. Jedoch konnten hier keine Beobachtungsstudien identifiziert werden. In der vorliegenden Arbeit wurden im Gegensatz zu anderen Arbeiten [111] keine Leitlinien, systematischen Reviews oder Fachinformationen eingeschlossen. Die Problematik bei der Berücksichtigung von Fachinformationen wird separat unter 4.2.2 diskutiert. Systematische Reviews und Leitlinien stellen keine Primärliteratur dar, sondern fassen relevante

Originalpublikationen zusammen oder bauen darauf auf. Daher besteht die Gefahr, dass einzelne Studien doppelt berücksichtigt werden (vgl. 1.4, [115]). Systematische Reviews und Leitlinien wurden aber insofern einbezogen, als dass die darin genannten Studien mit den bereits eingeschlossen Studien abgeglichen wurden. Dadurch konnten nicht identifizierte Studien im Rahmen der Handsuche ergänzt werden. Eine gewisse Sonderstellung nahmen methodisch hochwertige, aktuelle und sehr spezifische Cochrane-Reviews ein, welche für ASS, Ibuprofen und Paracetamol vorhanden waren. Diese systematischen Übersichtsarbeiten wurden zusätzlich als Auswertungsgrundlage herangezogen. Jedoch wurden die Ergebnisse nie doppelt, sondern nur ergänzend zum Abgleich verwendet. Im Hinblick auf die Bearbeitung weiterer Indikationsgebiete könnten solche Reviews den Arbeitsaufwand reduzieren, indem sie einen Teil der eigenen Literaturrecherchen und Auswertungen ersetzen (z. B. für den Zeitraum bis zu ihrer Veröffentlichung). Ein solches Vorgehen ist nach dem GRADE-Ansatz möglich [152]. Allerdings sind auch solche hochwertigen Übersichtsarbeiten nicht fehlerfrei. Durch die eigenen Auswertungen der Originalpublikationen konnten im Cochrane-Review Fehler entdeckt und korrigiert werden. Nach Kontakt mit den Review-Autoren werden die Änderungen auch in der nächsten Überarbeitung des Cochrane-Reviews berücksichtigt.

Für die Datenanalyse wurde das Relative Risiko verwendet. Hierbei handelt es sich um ein relatives Effektmaß, welches im Vergleich zur Odds Ratio (OR) leichter zu interpretieren und daher vorzuziehen ist. Absolute Effektmaße, wie Risikodifferenz (RD) oder *Number needed to treat* (NNT), waren nicht geeignet, da Meta-Analysen hiermit problematisch bzw. nicht möglich sind [149, 150]. Dennoch birgt die alleinige Betrachtung relativer Effektmaße die Gefahr, den Therapieeffekt zu überschätzen. Für die Interpretation der Ergebnisse ist daher die Berücksichtigung relativer und absoluter Effekte lohnenswert. Dementsprechend werden in den SoF-Tabellen neben dem RR auch die Ereignisraten in der Interventions- und Kontrollgruppe angegeben. Die zusätzliche Angabe der NNT (deskriptive Verwendung) wäre als Erweiterung denkbar.

Fehlende oder unvollständige Daten in Publikationen stellten ein Problem bei der Auswertung der Studienergebnisse dar. Entweder wurden Endpunkte nicht untersucht, nicht beschrieben oder die Angaben waren unvollständig bzw. zu ungenau, um sie für die Analyse verwenden zu können. Besonders problematisch war die Auswertung, wenn Endpunkte in nur einer Studie untersucht wurden. Eine Analyse wurde als nicht sinnvoll erachtet, wenn

eine sehr starke Verzerrung des Ergebnisses angenommen werden musste und Schlussfolgerungen nicht möglich waren. Daten wurden z. B. nicht berücksichtigt, wenn sehr geringe Fallzahlen vorlagen (weniger als 50 Patienten pro Behandlungsarm) oder eine extreme Ungenauigkeit des Ergebnisses vorhanden war (z. B. bei zweimaligem Herabstufen der Qualität). In der SoF-Tabelle wurde für den betreffenden Endpunkt dann angegeben, dass *keine verwendbaren Daten* vorliegen. Falls überhaupt keine Daten verfügbar waren, wurde vermerkt, dass *keine Daten* vorhanden sind. Für die Praxis sollte beachtet werden, dass fehlende Daten nicht mit Unwirksamkeit gleichgesetzt werden. Es liegen lediglich keine Studien vor, die betreffende Endpunkte untersuchen. Auch wenn keine Informationen bereit stehen, können durch diese Angaben Evidenzlücken aufgezeigt werden.

4.1.3 Erstellung des Informationssystems unter Anwendung von GRADE

Methodik

Das GRADE-System bietet einen transparenten und strukturierten Prozess, um Zusammenfassungen der Evidenz und ihrer Qualität zu entwickeln und darzustellen. Es wurde als Methode zur Erstellung des Informationssystems ausgewählt, da hiermit mehrere Vorteile verbunden sind. Eine besondere Stärke des GRADE-Systems liegt in der äußerst umfassenden Beurteilung der Qualität der Evidenz. Die Bewertung der Studienqualität mit dem *RoB Tool* der Cochrane Collaboration ist der Verwendung verschiedener Skalen und Checklisten methodisch überlegen. Auch der häufig verwendete Jadad-Score [243] wird ausdrücklich nicht empfohlen, da bedeutende Aspekte fehlen [147]. Der GRADE-Ansatz geht ferner über die Betrachtung der internen Validität (Risiko für Bias) einzelner Studien hinaus. Denn die Beurteilungen beziehen sich auf einen Evidenzkörper, der die Gesamtheit der endpunktbezogenen Evidenz darstellt. Die Qualität nach GRADE bedeutet zudem mehr als das Risiko für Bias. Daher werden zusätzliche Faktoren, wie Inkonsistenz, Indirektheit (Übertragbarkeit/externe Validität), fehlende Präzision und Publikationsbias, betrachtet. Ein Nachteil der detaillierten Bewertungen besteht in der aufwendigen Umsetzung. Dies ist ein Problem im klinischen Alltag, sodass hier auf entsprechende Beurteilungen zurückgegriffen werden muss. Für die Praxis bietet GRADE daher eine strukturierte und nachvollziehbare Darstellung in Form von *Summary-of-Findings*-Tabellen. Diese transparenten Zusammenfassungen der Evidenz und Qualität eignen sich daher sehr gut als Darstellungsform für das Informationssystem. Während die Erfahrung mit GRADE vorwiegend in der Beurteilung von präventiven und therapeutischen Interventionen besteht, wurde das System bislang nicht für Fragen zu

Risiken, Prognosen oder Diagnostik entwickelt. Die Anwendung von GRADE ist zwar eher für RCTs etabliert, Beobachtungsstudien können aber ebenfalls berücksichtigt werden. Im Hinblick auf die Bearbeitung weiterer OTC-Indikationen ist dies von Vorteil. Denn möglicherweise existiert hier im Vergleich zur Indikation Migräne weniger Evidenz aus RCTs. Durch die flexible Anwendbarkeit ist GRADE für Therapiefragen im OTC-Bereich geeignet. Es bietet die Möglichkeit Besonderheiten des OTC-Settings zu berücksichtigen (z. B. in Bezug auf die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf OTC-Patienten). Die wahrscheinlich bedeutendste Stärke des GRADE-Systems ist seine Transparenz. Es erspart zwar nicht die Notwendigkeit der Qualitätsbeurteilung und beseitigt auch nicht mögliche Unstimmigkeiten bei der Interpretation, aber es bietet eine transparente Darstellung mit Begründungen. Das Besondere am GRADE-System ist somit nicht, dass es konsistente Ergebnisse gewährleistet, sondern, dass alle Entscheidungen nachvollziehbar begründet werden [152, 155].

Qualitätsbewertung der Evidenz nach GRADE

Bei der Anwendung der verschiedenen Qualitätskriterien wurde berücksichtigt, dass trotz getrennter Beurteilung der fünf Kriterien die Qualität ein Kontinuum darstellt und die finale Einstufung der Gesamtqualität das Vertrauen in den geschätzten Therapieeffekt widerspiegelt. Es wurde ein konservatives, vorsichtiges Vorgehen beim Herabstufen der Qualität gewählt. Denn bereits das zweimalige Herabstufen bei randomisierten kontrollierten Studien bedeutet, dass die Qualität der von Beobachtungsstudien entspricht.

Das Risiko für Bias wurde für einige Domänen häufig als *unklar* beurteilt, da die jeweilige Umsetzung nicht konkret beschrieben wurde (z. B. *Random sequence generation*, *Allocation concealment*). Dies ist möglicherweise auf den begrenzten Platz in den Publikationen zurückzuführen und weniger auf eine inadäquate Umsetzung.

Interessenkonflikte werden oft als Risiko für Bias angesehen. In Publikationen industriefinanzierter Studien fehlen häufig Angaben, die einen möglichen Einfluss des Sponsors offenlegen. Es ist jedoch wichtig, dass Informationen zu Interessenkonflikten angegeben werden. Allerdings haben vorhandene Interessenkonflikte nicht notwendigerweise Einfluss auf die interne Validität einer Studie. Nur wenn die methodische Qualität durch Interessen beeinflusst wird, stellt dies ein direktes Risiko für Bias dar [147]. Um diesem Problem Rechnung zu tragen, wurden Interessenkonflikte unter *Other bias* aufgenommen. Die Qualität wurde jedoch nur herabgestuft, wenn methodische Schwächen in den übrigen Domänen vorlagen. Erfreulicherweise war dies bei keinem der untersuchten Wirkstoffe der Fall.

Falls inkonsistente Ergebnisse vorlagen, wurde nach einer plausiblen Erklärung für die Heterogenität gesucht. Als mögliche Ursache wurden unterschiedliche Darreichungsformen betrachtet. Für die Wirkstoffe ASS und Ibuprofen wurden beispielsweise normale Tabletten und schnell lösliche Formulierungen untersucht. Ein eventueller Einfluss auf den früh gemessenen Endpunkt HR1 wurde im Rahmen der Qualitätsbeurteilung berücksichtigt, während Effekte auf spätere Zeitpunkte als unwahrscheinlich erachtet wurden. Diese Annahmen stimmen mit Ergebnissen aus Cochrane-Reviews zu ASS und Ibuprofen überein [186, 196]. In beiden Reviews wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, um den Effekt der Darreichungsform zu untersuchen. Bezüglich Ibuprofen ergab die Subgruppenanalyse für HR1, dass lösliche Formulierungen signifikant besser sind als Standardtabletten. Dies konnte hingegen nicht für spätere Zeitpunkte (HR2, PF2) gezeigt werden [196]. Für ASS konnten ebenfalls keine unterschiedlichen Effekte der Darreichungsformen auf die Endpunkte HR2 und PF2 festgestellt werden. Eine Subgruppenanalyse für den Endpunkt HR1 wurde hier jedoch nicht durchgeführt [186].

Unter dem Kriterium Indirektheit wurden Abweichungen hinsichtlich der vorgesehenen Patientenpopulationen und Endpunkte thematisiert. Auch wenn die Studienteilnehmer nicht immer vollkommen vergleichbar mit OTC-Patienten waren, wurde dies nicht als alleiniger Grund für das Herabstufen der Qualität angesehen (vgl. konservatives Vorgehen). Auch in Relation zu gravierenderen Gründen (z. B. gemischte Patientenpopulationen mit Migräne und Spannungskopfschmerz) wurden die vorhandenen Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit als nicht problematisch angesehen.

Die untersuchten Endpunkte waren patientenrelevant und entsprachen meistens den vorgesehenen Definitionen. Für Paracetamol wurden die Qualität der Endpunkte PF2 und HR1 herabgestuft, da in der Studie von Hoernecke et al. [217] diese Endpunkte anders definiert wurden und die genannte Studie einen starken Einfluss auf die Ergebnisse hatte. Für keinen Wirkstoff konnte der Endpunkt Lebensqualität berücksichtigt werden, stattdessen wurde die Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach zwei Stunden herangezogen. Folglich wurde aufgrund der Indirektheit herabgestuft. Leider findet die umfassendere Beurteilung der Lebensqualität nur sehr selten Beachtung. In drei Studien [215, 224, 238] wurde der Endpunkt *24-hour migraine-specific quality of life* (24-h MSQoL) untersucht. Die angegebenen Daten waren jedoch unvollständig oder zu ungenau, um sie auswerten zu können.

Damit ein Ergebnis als ausreichend präzise gilt, wurde neben der Betrachtung des KI ein statistisch signifikanter Effekt vorausgesetzt ($RR > 1$). Dieses Vorgehen ist für systematische Übersichtsarbeiten vorgesehen. Im Rahmen von Leitlinien werden zusätzlich klinisch relevante Effekte betrachtet, um Ergebnisse als genau einzustufen. Hierfür werden klinische Relevanzgrenzen berücksichtigt ($RR > \text{Relevanzgrenze}$). Dieses Vorgehen ist dahingehend problematisch, da klinische Relevanzgrenzen häufig nicht bekannt sind bzw. festgelegt und begründet werden müssen [160]. In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Ansatz daher nicht gewählt. Denkbar wäre jedoch, die Grenzen der Ampelkategorien als Relevanzgrenzen heranzuziehen. Bei Überschreitung dieser Grenzen durch die KIs könnte die Qualität dann aufgrund fehlender Genauigkeit herabgestuft werden. Dies würde einen etwas strengeren Ansatz zur Beurteilung der Präzision darstellen.

Um Hinweise auf einen möglichen Publikationsbias zu erhalten, wurden unter anderem *Funnel Plots* herangezogen. Leider lieferten die Darstellungen keine nützlichen Informationen. Dies ist wahrscheinlich auf die geringe Aussagekraft bei wenigen Studien zurückzuführen. *Funnel Plots* werden ab zehn Studien empfohlen, können aber auch, wie in der vorliegenden Arbeit, ab fünf Studien eingesetzt werden. Offensichtlich ist die Interpretation bei weniger als zehn Studien nicht sinnvoll. Des Weiteren handelt es sich nur um eine graphische Methode mit optischer Überprüfung. Bei Beurteilung der *Funnel Plots* muss zudem berücksichtigt werden, dass eine vorhandene Asymmetrie auch andere Ursachen als Publikationsbias haben kann [150, 166].

Da für alle Wirkstoffe relativ wenige Studien verfügbar waren, sollten die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden. Aufgrund des Risikos durch Publikationsbias wurde die Qualität für viele Endpunkte herabgestuft. Es lagen häufig geringe Fallzahlen vor, sodass eine Beeinflussung der Ergebnisse durch weitere Daten als wahrscheinlich eingeschätzt wurde.

Informationssystem mit Summary-of-Findings-Tabellen

Die *Summary-of-Findings*-Tabellen eignen sich sehr gut als Grundlage für das Informationssystem. Sie stellen eine ideale Kombination aus Einfachheit und Vollständigkeit dar. Einerseits erlaubt die kompakte und übersichtliche Darstellung, dass alle relevanten Informationen leicht zugänglich sind. Andererseits sind detaillierte Informationen enthalten, sodass die Angaben transparent und nachvollziehbar sind.

In Apotheken fehlt häufig die Zeit, umfassende Literaturrecherchen zu OTC-Arzneimitteln durchzuführen. Hier bietet das Informationssystem eine enorme Arbeitserleichterung, da

Studiendaten zu OTC-Wirkstoffen in aufgearbeiteter Form bereit stehen. Gleichzeitig können weitergehende Recherchen auf der Basis der hinterlegten Informationen und Studien durchgeführt werden.

Das Informationssystem liefert die Datengrundlage, die bei anderen Bewertungssystemen häufig fehlt (vgl. 1.4). Es werden Angaben zu relativen und absoluten Effekten gemacht. Bei der Interpretation der Effektmaße ist gegebenenfalls etwas Erfahrung nötig. Zusätzlich sind Einstufungen zur Qualität der Evidenz vorhanden. Besonders im OTC-Bereich ist es von Bedeutung, die Studienqualität zu berücksichtigen, denn hier existiert viel ungeprüftes Wissen, sodass verzerrte, irreführende Informationen vorliegen können. Wenn methodisch schlechte Studien nicht als solche identifiziert werden, sind falsche Schlussfolgerungen möglich. Da eine Qualitätsbewertung in der Apotheke schwierig umzusetzen ist, bietet das System auch hier Unterstützung. Dabei ist die Qualität als Vertrauen in die Daten leicht zu interpretieren. Schließlich bietet das Kommentarfeld eine Möglichkeit, wichtige Informationen für die Interpretation der Ergebnisse zur Verfügung zu stellen.

4.1.4 Operationalisierung und Visualisierung

Operationalisierung

Die getrennte Darstellung von Effektstärke und Qualität der Evidenz war eine wichtige Voraussetzung, damit die Informationen auch in der Gesamtübersicht nicht verloren gehen. Dabei stellt die Qualität der Evidenz eine ergänzende Information dar, um das Vertrauen in die Effektstärke zu beschreiben. Die Darstellung der Effektstärke (RR) in Form von Prozentwerten bietet dem Anwender einen leicht zugänglichen Wert. In der Gesamtübersicht konnten die Prozentwerte zudem direkt als lokale Prioritäten der Alternativen verwendet werden (vgl. 4.1.1, absolute, direkte Bewertung).

Die Umrechnung des RR in einen Prozentwert erfolgte durch einfaches Logarithmieren (vgl. Formel 14, Formel 15). Damit konnten die Daten ohne relevanten Informationsverlust umgeformt werden. Für den Verträglichkeitsendpunkt UAW war eine leichte Anpassung der Formel erforderlich. Ähnliche Modifikationen sind notwendig, falls Wirksamkeitsendpunkte verwendet werden sollen, für die geringe Werte des RR als günstig angesehen werden ($RR < 1$).

Bislang wurde nur das RR als Effektmaß berücksichtigt, da ausschließlich dichotome Endpunkte betrachtet wurden. Sollen kontinuierliche Endpunkte ausgewertet werden, müssen

weitere Änderungen bezüglich der Operationalisierung vorgenommen werden. Mögliche Lösungsansätze beinhalten eine vergleichbare Umrechnung der Effektmaße in Prozentwerte, eine Dichotomisierung der Daten oder die Anwendung der AHP-Methodik zur Bewertung der Alternativen.

Die Prozentwerte wurden im Gegensatz zum RR bisher ohne Konfidenzintervalle angegeben. Besonders breite KIs werden allerdings über die Qualität (Präzision) berücksichtigt. Gegebenenfalls könnten die KI-Grenzen des RR ebenfalls in Prozentwerte umgerechnet und angegeben werden.

Durch Festlegung eines Effektmaßes und Verwendung von Prozentwerten in der Gesamtübersicht ist ein gewisser Informationsverlust nicht immer vermeidbar. Für die Indikation Migräne konnten die Daten jedoch sehr präzise abgebildet werden. Zudem können die zugrundeliegenden (absoluten) Daten jederzeit in den SoF-Tabellen eingesehen werden.

Visualisierung

Die Ampeldarstellung zur Visualisierung der Ergebnisse ist durchaus praktisch, aber nicht ganz unproblematisch. In diesem Kontext existieren daher unterschiedliche Standpunkte [244–246]. Einerseits ist die Bedeutung der Ampelfarben allgemein verständlich und bedarf keiner weiteren Erklärung. Abstrakte Effektmaße können anschaulich und übersichtlich dargestellt werden. Die Ampeldarstellung bietet eine schnelle Orientierung und grobe Einstufung der Ergebnisse. In der Gesamtübersicht können Unterschiede zwischen den Wirkstoffen durch unterschiedliche Ampelfarben schnell erfasst werden. Andererseits können falsche Assoziationen und Fehlinterpretationen durch eine solche Darstellung hervorgerufen werden. Beispielsweise kann die rote Ampelfarbe sehr negativ behaftet sein, sodass entsprechend bewertete Wirkstoffe als unwirksam abgelehnt werden oder die Bewertung sogar als Abgabeverbot missverstanden wird. Außerdem ist eine Ampeldarstellung zu simpel, um den Besonderheiten der Arzneimitteltherapie gerecht zu werden. Bei einer Einteilung in nur drei Kategorien gehen wichtige Informationen verloren, sodass vorhandene Unterschiede zwischen Wirkstoffen nicht abgebildet werden.

Den Nachteilen kann jedoch entgegengesetzt werden, dass die Visualisierung durch Ampelkategorien nie ausschließlich, sondern nur ergänzend zur Unterstützung verwendet wird. Es werden immer Angaben zur Effektstärke (Prozentwert) und Qualität der Evidenz (Vertrauen) gemacht. Zusätzlich stehen die SoF-Tabellen mit weiteren Daten, Informationen und Begründungen zur Verfügung. Sie stellen eine sinnvolle und wichtige Ergänzung dar, um der Komplexität der Arzneimittelauswahl gerecht zu werden.

4.1.5 Gesamtbetrachtung im Kontext der Beratung in der Selbstmedikation

Das Bewertungs- und Informationssystem stellt eine Hilfestellung dar, um die evidenzbasierte Wirkstoffauswahl unter Wirksamkeits- und Verträglichkeitsaspekten zu unterstützen. Durch Bereitstellung der Datenlage zu OTC-Wirkstoffen wird die externe Evidenz verfügbar und anwendbar gemacht. Zusätzlich erfordert die Berücksichtigung der internen Evidenz, dass dieses Wissen durch die klinische Erfahrung des Apothekers in der Praxis umgesetzt wird. Die Expertise des Apothekers ist nötig, um die Ergebnisse zu interpretieren und um zu entscheiden, ob sie im konkreten Fall angewandt werden können. Dabei sollten auch individuelle Patientenpräferenzen integriert werden. Das System ermöglicht es, den Patienten aktiv in die Therapieentscheidung einzubeziehen. Es bietet somit auch hier Unterstützung. Gleichmaßen sollte bedacht werden, dass das individuelle Ansprechen auf eine Therapie variieren kann. Die Studiendaten, die durch das Bewertungs- und Informationssystem bereitgestellt werden, stammen aus Untersuchungen an repräsentativen Patientenkollektiven und geben daher nur Wahrscheinlichkeiten wieder. Die Ergebnisse ermöglichen eine Orientierung, im Einzelfall kann das Therapieansprechen jedoch hiervon abweichen.

Darüber hinaus gilt es bei der Beratung in der Selbstmedikation weitere Aspekte der Arzneimitteltherapiesicherheit zu beachten. Die BAK-Leitlinie [19] sieht bei der Wirkstoffauswahl neben Wirksamkeits- und Verträglichkeitsaspekten auch die Berücksichtigung patientenspezifischer Faktoren, wie Kontraindikationen und Interaktionen, vor. Ferner ist das Erkennen der Grenzen der Selbstmedikation im konkreten Patientenfall zentraler Bestandteil des Beratungsgesprächs. Diese individuellen Herausforderungen und Probleme können mit einem Bewertungssystem nicht gelöst werden. Es erfordert die Kompetenz des Apothekers, um die vielfältigen Anforderungen der Arzneimitteltherapie in der Selbstmedikation zu bewältigen. Das Bewertungs- und Informationssystem bietet dem Apotheker allerdings eine hilfreiche Unterstützung, um die Beratung in der Selbstmedikation auf wissenschaftlich fundierte, evidenzbasierte Daten zu stützen.

4.2 Ergebnisse für die Indikation Migräne

4.2.1 Die Indikation Migräne

Das Bewertungs- und Informationssystem wurde anhand der Indikation Migräne erarbeitet und getestet. Diese Indikation wurde ausgewählt, da es sich um ein bedeutsames Indikationsgebiet mit hoher Praxisrelevanz handelt (vgl. 1.2). Zudem stellen Schmerzmittel eine relevante Wirkstoffklasse in der Selbstmedikation dar, weil sie zu den absatzstärksten Substanzen zählen [5] (vgl. 1.1).

Für das gewählte Indikationsgebiet konnten für die beiden wichtigsten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte PF2 und UAW ausreichend Studien ausgewertet werden. Für andere Endpunkte war die Evidenzlage zum Teil unzureichend, um zweifelsfreie Schlussfolgerungen zu ziehen. Dennoch stellt die Migräne ein Indikationsgebiet mit vergleichsweise guter Evidenzlage dar (vgl. Erkältungshusten [111]). Die Anwendbarkeit des Bewertungs- und Informationssystems bei weniger gut untersuchten OTC-Indikationen könnte sich daher als schwieriger erweisen. Denn eine gute Studienlage ist Voraussetzung für eine sinnvolle Analyse. Hier ist neben der Anzahl vor allem die Qualität der Studien entscheidend, was bei einer veralteten Datenlage, traditionell angewandten und daher nur registrierten Arzneimitteln oder bei Indikationen mit weniger *Rx-OTC-Switches* problematisch sein kann. Auch das Fehlen von Empfehlungen zur Durchführung der Studien innerhalb einer Indikation (z. B. Empfehlungen zur Wahl der Endpunkte, vgl. IHS [181]) kann zu Problemen bezüglich der Vergleichbarkeit der Daten führen. Nichtsdestotrotz eignet sich das System in jedem Fall, um auf die Qualität der Evidenz aufmerksam zu machen oder um Evidenzlücken aufzuzeigen.

4.2.2 Ergebnisse nach Wirksamkeits- und Verträglichkeitskriterien

Wirksamkeit

Die Ergebnisse für den Endpunkt PF2 deuten darauf hin, dass die untersuchten OTC-Wirkstoffe in der Indikation Migräne gut wirksam sind. Dabei lassen sich nur geringfügige Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen feststellen (vgl. Abbildung 33). Almotriptan zeigt mit 75 % das beste Ergebnis. Für die übrigen Wirkstoffe kann aber eine vergleichbar gute Wirksamkeit angenommen werden, da sie ebenfalls recht hohe Prozentwerte erreichten.

Auch für Paracetamol konnte die Wirksamkeit in den Studien bestätigt werden, sodass der Einsatz bei Migräne gerechtfertigt ist. Da Paracetamol mit 42 % im Vergleich zu den anderen Substanzen schlechter abschnitt, ist von einem etwas schwächeren Effekt auszugehen. Damit ergibt sich eine eher nachrangige Bedeutung für diese Substanz. Naratriptan erzielte im Vergleich zu Almotriptan einen geringeren Prozentwert. Hier hätte man eventuell einen ähnlichen Effekt erwartet. Möglicherweise kann der Unterschied auf den höheren Anteil an speziellen Patientengruppen (mit schwerer Migräne) zurückgeführt werden. Vergleiche mit anderen Triptanen deuten allerdings ebenfalls auf einen geringeren Effekt des Naratriptans hin [200–202]. In diesen systematischen Reviews konnte gezeigt werden, dass Naratriptan bezüglich des Endpunkts PF2 eine geringere Wirksamkeit als Almotriptan oder andere verschreibungspflichtige Triptane aufweist. Auch wenn Triptane bei Migräne als besonders gut geeignet gelten, scheint eine differenzierte Betrachtung sinnvoll zu sein. Bezüglich der Wirksamkeit (PF2) von OTC-Triptanen in Relation zu NSAIDs kamen Cameron et al. [202] zu ähnlichen Ergebnissen wie die vorliegende Arbeit.

Für den Endpunkt HR1 konnte ASS (76 %), aber auch Ibuprofen (63 %), ein sehr gutes Ergebnis erzielen. Hier sollte jedoch bedacht werden, dass gerade bei diesen beiden Wirkstoffen auch schnell lösliche Darreichungsformen untersucht wurden. Während bei später gemessenen Endpunkten der Effekt der Formulierung zu vernachlässigen ist, kann nach einer Stunde ein Einfluss vorhanden sein [186, 196]. Falls eine schnelle Schmerzreduktion gewünscht wird, bieten sich diese Wirkstoffe in den löslichen Darreichungsformen an. Zudem spiegeln die Ergebnisse in etwa die Effekte wider, die man anhand der Zeitpunkte der maximalen Plasmakonzentrationen erwartet hätte (vgl. 1.2). Beispielsweise zeigen die beiden Triptane, vor allem das Naratriptan, einen vergleichsweise langsamen Wirkbeginn. Hier wird der maximale Plasmaspiegel erst nach zwei bis drei Stunden erreicht. Die Schmerzreduktion nach einer Stunde (38 %) ist dementsprechend nur mäßig ausgeprägt.

In Bezug auf eine anhaltende Schmerzreduktion (SHR24) konnte Naratriptan mit 83 % besonders gut abschneiden. Dies ist möglicherweise auf die recht lange Halbwertszeit (HWZ) von sechs Stunden zurückzuführen (vgl. 1.2). Vergleiche mit anderen Triptanen zeigen ebenfalls, dass Naratriptan, aber auch Almotriptan hier gut geeignet sind, während das Wiederauftreten bzw. die Verschlimmerung des Kopfschmerzes bei anderen Triptanen (z. B. Sumatriptan HWZ 2 h) eher ein Problem darstellt [200, 202]. Erklärungen anhand kinetischer Daten sind allerdings nur bedingt möglich, da klinische Effekte wesentlich komplexer sind.

Beispielsweise zeigt Phenazon trotz langer HWZ (11–12 h) nur einen geringen Effekt (48 %) bezüglich einer lang anhaltenden Wirkung.

Die Ergebnisse legen nahe, dass eine Linderung der Begleitsymptome durch die untersuchten Substanzen nur in geringem Maße erreicht werden kann. Die Beurteilungen liegen hier vorwiegend im gelben, zum Teil auch im roten Bereich. Insbesondere die Übelkeit konnte unter Anwendung der Wirkstoffe nur unzureichend gebessert werden. Für dieses Kriterium erzielten ASS (24 %), Paracetamol (31 %) und Naratriptan (33 %) relativ schlechte Ergebnisse, sodass eine Einstufung in die rote Kategorie vorgenommen werden musste. Die geringen Effekte der Wirkstoffe auf das Begleitsymptom Übelkeit hängen wahrscheinlich damit zusammen, dass die Substanzen nicht primär antiemetisch wirken. Die beobachteten Effekte ergeben sich eher aufgrund der Linderung des Migränekopfschmerzes. Zudem zeigen die Daten ein hohes Ansprechen in der Placebogruppe, sodass hier der Unterschied zur Verumgruppe nur gering ausgeprägt ist. Dies kann ein weiterer Grund dafür sein, warum in erster Linie die Ergebnisse für das Begleitsymptom Übelkeit schlecht ausfallen.

Das Vertrauen in die Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach zwei Stunden bzw. Lebensqualität ist begrenzt, da bei allen Wirkstoffen die Qualität der Evidenz herabgestuft wurde. Für einige Wirkstoffe sind die Angaben mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet, sodass Schlussfolgerungen kaum möglich sind. Die Effekte scheinen zwar tendenziell recht gut zu sein, allerdings können sie im Einzelnen auch stark von den angegebenen Werten abweichen. So zeigt ASS formal einen besonders guten Effekt (100 %), jedoch lässt die sehr geringe Qualität vermuten, dass der tatsächliche Effekt wahrscheinlich geringer ausgeprägt ist.

Verträglichkeit

Die Ergebnisse für den Endpunkt UAW (innerhalb von 24 Stunden) deuten darauf hin, dass die untersuchten OTC-Wirkstoffe gut verträglich sind. Es konnten nur geringfügige Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen festgestellt werden (vgl. Abbildung 33). Für Ibuprofen, Paracetamol und Naratriptan ergab sich kein erhöhtes Risiko für UAWs gegenüber Placebo, weshalb die Wirkstoffe mit 100 % beurteilt wurden. Für ASS (74 %) und Almotriptan (82 %) war das Risiko zwar leicht, aber nicht signifikant erhöht. Für Phenazon wurden die Daten nicht ausgewertet, da eine Analyse nicht sinnvoll erschien. Das Risiko für UAWs ist möglicherweise ebenfalls erhöht, doch war das Ergebnis u. a. aufgrund einer extremen Ungenauigkeit mit sehr großer Unsicherheit behaftet. Daher konnte sowohl ein Effekt

auf Placeboniveau als auch ein stark erhöhtes Risiko für UAWs nicht ausgeschlossen werden. In den eingeschlossenen Studien der untersuchten OTC-Wirkstoffe wurden die aufgetretenen Nebenwirkungen als mild oder moderat und selbstlimitierend beschrieben. Die Tatsache, dass einige der Wirkstoffe (Ibuprofen, Naratriptan, Almotriptan) aus der Verschreibungspflicht entlassen wurden, deutet ebenfalls auf ihre gute Verträglichkeit hin. Ferrari et al. [200] konnten zeigen, dass Naratriptan und Almotriptan gegenüber anderer Triptane die geringsten Nebenwirkungsraten aufweisen und dass sie sich nicht von denen unter Placebo unterscheiden. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. In einer direkten Vergleichsstudie [247] wurde die Verträglichkeit von ASS, Ibuprofen und Paracetamol unter OTC-Bedingungen untersucht. Während Ibuprofen und Paracetamol eine vergleichbar gute Verträglichkeit aufwiesen, war die Nebenwirkungsrate unter ASS leicht erhöht. Auch diese Ergebnisse bekräftigen die Einstufungen in der vorliegenden Arbeit.

Bei der Interpretation der Verträglichkeitsdaten gilt es zu beachten, dass in den eingeschlossenen Studien nur eine kurzfristige Anwendung (Einmalanwendung) untersucht wurde. Es sind daher nur Rückschlüsse auf die Verträglichkeit bei Kurzzeitanwendung möglich. Weitere Risiken oder Sicherheitsbedenken bei Langzeitanwendung werden nicht berücksichtigt. Auch sehr seltene, möglicherweise schwerwiegende UAWs können mit den eingeschlossenen Studien nicht entdeckt werden, da die Fallzahlen zu gering sind. Um solche Nebenwirkungen zu detektieren sind größere (Beobachtungs-)Studien bzw. Langzeitstudien (z. B. *Post-Authorisation Safety Studies*, PASS) und Spontanmeldungen (Fallberichte) erforderlich. Andererseits sollte aber berücksichtigt werden, dass für den Einsatz der Wirkstoffe im Rahmen der Selbstmedikation eine kurzfristige Anwendung vorgesehen ist. Nebenwirkungen bei Dauergebrauch sind hier weniger relevant, da in diesem Fall eine Grenze der Selbstmedikation überschritten wird. Folglich bieten die Daten aus RCTs eine geeignete Auswertungsgrundlage zur Beurteilung der Verträglichkeit im Rahmen der Selbstmedikation.

Auch eine Auswertung der Fachinformationen erwies sich als nicht zielführend. Hier werden zwar alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen aufgenommen. Doch erscheinen dadurch länger am Markt befindliche oder besonders häufig und breit eingesetzte Wirkstoffe riskanter. Die Angaben in den Fachinformationen sind aus rechtlichen und regulatorischen Gründen sehr umfassend und kaum vergleichbar. Zudem wird in der Regel keine Differenzierung unterschiedlicher Dosierungen vorgenommen. Beispielsweise könnte bei Betrachtung der Fachinformation zu Ibuprofen [58] das Risiko überschätzt werden. Denn die Angaben zu Nebenwirkungen beinhalten auch solche, die unter hoch dosierter Langzeittherapie bei

Rheumapatienten bekannt geworden sind. In der Fachinformation zu Phenazon [61] werden hingegen sehr wenige Nebenwirkungen gelistet, möglicherweise weil der Wirkstoff ein nicht so breites Anwendungsgebiet besitzt und daher weniger Erfahrung vorliegt. Das Risiko könnte folglich unterschätzt werden.

Allgemeine Aspekte

Die Darstellung in Form der Gesamtübersicht einer Indikation bietet einen guten Überblick über die Beurteilungen aller Wirkstoffe (vgl. Abbildung 33). Sie ermöglicht zudem den Vergleich der Wirkstoffe innerhalb eines Kriteriums. Grundsätzlich ist jedoch zu beachten, dass die Daten der verschiedenen Wirkstoffe nicht aus *Head-to-head*-Studien stammen, sodass direkte Vergleiche mit Vorsicht zu interpretieren sind. Trotz unterschiedlicher Studien wurde versucht eine möglichst gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, indem für alle Wirkstoffe identische Ein- und Ausschlusskriterien definiert wurden. Falls Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit bzw. Indirektheit einzelner Kriterien vorlagen, wurde dies im Rahmen der Qualitätsbewertung berücksichtigt. Des Weiteren können sich Ergebnisse in Abhängigkeit von der Auswertung oder den verwendeten Effektmaßen unterscheiden. Beispielsweise kann je nach Verwendung des RR oder der NNT ein Vergleich zwischen zwei Wirkstoffen unterschiedlich ausfallen (vgl. [186, 196]). Geringfügige Unterschiede zwischen den Wirkstoffen sollten daher nicht überinterpretiert werden. Zudem sollten die Ergebnisse nicht als endgültig betrachtet werden. Besonders bei Endpunkten mit geringer Qualität und wenigen Studien sind Änderungen möglich, falls sich die Datenbasis durch weitere Studien ändert.

Umso wichtiger ist es daher, zusätzlich die SoF-Tabellen der einzelnen Wirkstoffe zu betrachten. Sie beinhalten die Datengrundlage (relative und absolute Daten), die Begründungen der Qualitätsbeurteilungen sowie Angaben zu weiteren Besonderheiten (vgl. Kommentarfeld), die für die Interpretation der Ergebnisse wichtig sind.

4.2.3 Gesamtergebnisse der OTC-Wirkstoffe

Die Gesamtergebnisse deuten darauf hin, dass die untersuchten Wirkstoffe bei Kurzzeitanwendung im Rahmen der Selbstmedikation als gut wirksam und verträglich angesehen werden können (vgl. Abbildung 33). Sie zeigen ähnlich gute Gesamtergebnisse im oberen Pro-

zentbereich, sodass diese Wirkstoffe alle als Mittel der ersten Wahl in der Indikation Migräne geeignet sind. Für Paracetamol und Phenazon konnten keine Gesamtergebnisse berechnet werden. Daher erfolgte eine Beurteilung anhand der Einzelergebnisse. Da Paracetamol bei guter Verträglichkeit eine vergleichsweise mäßige Wirksamkeit aufweist, sollte es eher als Mittel der zweiten Wahl eingesetzt werden. Für Phenazon konnte eine gute Wirksamkeit bei Migräne nachgewiesen werden. Allerdings besteht eine gewisse Unsicherheit bezüglich der Verträglichkeit, sodass es ebenfalls eine nachrangige Bedeutung haben sollte. Diese allgemeinen Empfehlungen, die sich aus den Ergebnissen für die Indikation Migräne ableiten lassen, stimmen größtenteils mit denen verschiedener Leitlinien überein [38, 53]. In diesen Leitlinien werden die Triptane sowie ASS und Ibuprofen ebenfalls als erste Wahl bei Migräne empfohlen. Zusätzlich wird für Phenazon eine Empfehlung als Mittel der ersten Wahl ausgesprochen. Die Einstufungen zu Paracetamol sind unterschiedlich. Der Wirkstoff wird entweder als erste [38] oder zweite Wahl [53] aufgeführt. Eine Differenzierung bezüglich der Triptane findet in der DGN-Leitlinie nicht statt, sie werden gegenüber anderen Analgetika als Mittel mit bester Wirksamkeit empfohlen [53].

Die Gesamtergebnisse fassen die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsaspekte zusammen und sollen eine Entscheidungshilfe in der Praxis bieten. Dabei gilt es zu beachten, dass sie in Abhängigkeit von der Kriteriengewichtung variieren können und dass Informationen durch das Zusammenfassen notwendigerweise verloren gehen. Die Gesamtergebnisse dürfen daher keineswegs unkritisch übernommen und angewandt werden. Sie sollten immer unter Berücksichtigung der Einzelergebnisse und SoF-Tabellen beurteilt werden. An dieser Stelle sei daher nochmals auf die zentrale Bedeutung der SoF-Tabellen hingewiesen, um Fehlinterpretationen zu vermeiden. Auch sind die Einstufungen als Entscheidungshilfe im OTC-Bereich unter Beachtung weiterer AMTS-Aspekte zu verstehen (vgl. 4.1.5).

Das Bewertungs- und Informationssystem stellt keine Leitlinie mit starren Empfehlungen dar, sondern bietet vielmehr eine Hilfestellung, um evidenzbasiertes Wissen in die Beratung zu integrieren und eine evidenzbasierte Wirkstoffauswahl zu unterstützen. Durch die Berücksichtigung individueller Patientenpräferenzen im Rahmen der Kriteriengewichtung sind unterschiedliche Ergebnisse möglich (vgl. Abbildung 34, Abbildung 35). Das System stellt aufgearbeitete Studiendaten zur Verfügung und ermöglicht es, verschiedene Strategien zu entwickeln und individuelle Empfehlungen abzuleiten (vgl. [248]). Diese Empfehlungen können Leitlinienempfehlungen ähnlich sein, da in der Regel die gleiche Evidenz zugrunde liegt. Sie können sich im Einzelfall aber auch unterscheiden (vgl. „Evidenz globalisieren“ und „Entscheidungen lokalisieren“ [249]).

Besonders für die Therapie von Schmerzen ist ein flexibles, individuelles Vorgehen von Bedeutung. Die Daten bieten hierbei eine Orientierung, welche Wirkstoffe den größten Erfolg versprechen, doch muss im Einzelfall auch mit einem Therapieversagen gerechnet werden. Das Ziel sollte daher sein, das individuell optimal wirksame Präparat zu finden [250]. Schließlich ist bei der Selbstmedikation der Migräne mit OTC-Wirkstoffen noch darauf hinzuweisen, dass die Anwendung nur in den OTC-Dosierungen und an maximal zehn Tagen im Monat vorgesehen ist. Bei häufiger auftretenden oder besonders starken, langanhaltenden Migräneattacken sowie bei Verdacht auf sekundäre Kopfschmerzen sollte der Patient an einen Arzt verwiesen werden [38, 251].

4.3 Praxisbezug durch IT-Anwendung

Angesichts der stetig wachsenden Bedeutung der Digitalisierung in öffentlichen Apotheken werden zunehmend IT-Anwendungen benötigt, um die damit verbundenen Vorteile und Chancen nutzen zu können. Während für den AMTS-Bereich bereits verschiedene Interaktionsdatenbanken zur Verfügung stehen, existiert für eine evidenzbasierte Beratung in der Selbstmedikation weiterhin ein großer Bedarf an geeigneten Softwareanwendungen (vgl. [90]). Mit der IT-Umsetzung des Bewertungs- und Informationssystems wird eine solche Anwendung zur Verfügung gestellt. Die IT-Anwendung ermöglicht einen schnellen und einfachen Zugriff, sodass der Einsatz im Beratungsalltag erleichtert wird. Erst durch diese Voraussetzung konnte ein ausreichender Praxisbezug hergestellt werden. Das System wurde nicht als Programm, sondern als Webanwendung umgesetzt, da dies weitere Vorteile bietet. So kann eine Webanwendung an jedem Computer-Arbeitsplatz mit Internetzugang genutzt werden, es ist keine vorherige Installation erforderlich. Auch sind Aktualisierungen sofort verfügbar, ohne ein Update durchführen zu müssen. In den vorangegangenen Kapiteln wurde immer wieder auf die zentrale Bedeutung des Apothekers bei der Beratung in der Selbstmedikation hingewiesen. Um die Lotsen- und Kontrollfunktion des Apothekers zu wahren, wurde der Zugriff auf die Webanwendung passwortgeschützt. Eine Anwendung durch medizinische bzw. pharmazeutische Laien soll dadurch umgangen werden.

Die Webanwendung bietet darüber hinaus zwei wichtige Vorteile für die Nutzung. Zum einen können die Prozentwerte der Kriterien flexibel angepasst werden, um Patientenpräferenzen zu integrieren. Auch können einzelne Kriterien komplett herausgenommen werden, falls sie im konkreten Fall nicht relevant sind und die Berechnung eines Gesamtergebnisses

verhindern oder die Qualität des Gesamtergebnisses stark herabsetzen. Durch die Webanwendung ist es zudem möglich, Gesamtergebnisse ausschließlich für Wirksamkeits- oder Verträglichkeitsaspekte zu berechnen. Bei der Anpassung der Prozentwerte wird der Nutzer aufgefordert insgesamt 100 % zu vergeben, andernfalls werden die Werte intern normalisiert. Eine automatische Anpassung auf 100 % wäre möglicherweise bedienerfreundlicher gewesen. Jedoch hätte dadurch die gleichzeitige Änderung von zwei Kriteriengewichten nicht umgesetzt werden können.

Zum anderen bietet die Webanwendung eine zeitsparende Lösung, um auf detaillierte Daten und Informationen zurückgreifen zu können. Die SoF-Tabellen können schnell als PDF-Dokument aufgerufen und gegebenenfalls gespeichert oder ausgedruckt werden.

Die Demoversion der Webanwendung wurde bereits vereinzelt in der Praxis eingesetzt, sie muss aber noch in der breiten Anwendung getestet werden. Durch ein Feedback-Formular konnten Anwender Nachrichten hinterlassen. Die durchweg erfreulichen Rückmeldungen zeigen, dass die Apothekerschaft einer solchen Anwendung grundsätzlich positiv gegenübersteht. Sie wurde von vielen Nutzern als wichtig und äußerst nützlich für die Praxis angesehen. Die Rückmeldungen deuten darauf hin, dass eine solche Umsetzung längst überfällig war. Schon seit Jahren sei eine Beurteilung von OTC-Arzneimitteln durch Apotheker gefordert, um dieses Gebiet nicht Stiftung Warentest zu überlassen. Ein weiterer Nutzer schrieb, dass er schon lange eine solche Anwendung suche, da herkömmliche EbM-Seiten im Alltag und im Handverkauf nicht anwendbar seien. An anderer Stelle wurde die Ergänzung durch SoF-Tabellen als besonders positiv hervorgehoben. Vereinzelt wurden aber auch Verbesserungsvorschläge geäußert. Diesbezüglich wurde eine intuitivere, automatische Anpassung der Kriteriengewichtung genannt (s. o.). Während die meisten Nutzer die Webanwendung als sehr praxistauglich beschrieben, empfanden sie andere noch als zu kompliziert. Eine Anwenderin schrieb, sie würde die Datenbank eher als Vorbereitung für die Beratung oder Teamsitzung verwenden. Dies ist durchaus sinnvoll und auch so vorgesehen, da alle Daten der SoF-Tabellen während des Beratungsgesprächs nur schwer erfasst werden können. Im Beratungsgespräch sollte vor allem auf die Situation und Präferenzen des Patienten eingegangen werden. Andere Nutzer äußerten demgegenüber den Wunsch nach noch detaillierteren Informationen, z. B. könne die Literaturrecherche ebenfalls als PDF-Datei zur Verfügung gestellt werden. Besonders häufig wurde die Frage nach der Fortsetzung des Projekts gestellt. Dies zeigt, dass ein großes Interesse am weiteren Ausbau der Datenbank besteht und die Aufarbeitung weiterer Indikationen für die Praxis gewünscht wird.

5 Fazit und Ausblick

Die Förderung der evidenzbasierten Beratung in der Selbstmedikation ist eine Aufgabe mit hoher Praxisrelevanz und Aktualität. Es besteht ein großer Bedarf an geeigneten Hilfestellungen, um die evidenzbasierte Auswahl von OTC-Arzneimitteln zu unterstützen. Mit der vorliegenden Arbeit wurde ein wissenschaftlich fundiertes sowie praxistaugliches Bewertungs- und Informationssystem entwickelt, welches eine solche Unterstützung bietet.

Durch die Kombination aus Bewertungs- und Informationssystem konnten erstmals die unterschiedlichen Anforderungen an Übersichtlichkeit (schnelles Erfassen der Ergebnisse) und Transparenz (detaillierte Darstellung der Datenbasis) erfüllt werden.

Das Bewertungssystem bietet eine strukturierte Übersicht zur Indikation Migräne. Es kann flexibel auf weitere Indikationen oder weitere OTC-Wirkstoffe bzw. Dosierungen angepasst werden. Außerdem ermöglicht es eine vergleichende Einordnung der Wirkstoffe bezüglich der untersuchten Wirksamkeits- und Verträglichkeitskriterien.

Mit dem vorliegenden System kann der Patient aktiv in den Entscheidungsprozess einbezogen werden. Individuelle Patientenpräferenzen können integriert und damit bei der Auswahl des OTC-Wirkstoffs berücksichtigt werden. Das System fördert somit eine evidenzbasierte und individuelle Beratung des Patienten.

Durch das Informationssystem konnte, im Vergleich zu herkömmlichen Bewertungssystemen (vgl. 1.4), eine Erweiterung bezüglich Transparenz und Nachvollziehbarkeit erreicht werden. Mit den SoF-Tabellen der Wirkstoffe werden die zugrundeliegenden Studiendaten in wissenschaftlich aufgearbeiteter Form bereitgestellt. Mithilfe dieser transparenten Darstellungen evidenzbasierter Daten und Informationen können die Ergebnisse der Beurteilungen leichter nachvollzogen werden. Die SoF-Tabellen bieten einerseits eine schnelle Verfügbarkeit der Datengrundlage, andererseits können weitergehende Recherchen auf der Basis der jeweils hinterlegten Informationen durchgeführt werden. Auf diese Weise wird der Apotheker bei der evidenzbasierten Auswahl von OTC-Arzneimitteln optimal unterstützt.

Bei der Auswertung der Studien wurde neben der Effektstärke auch die Qualität der Evidenz bewertet. Die Qualität beschreibt das Vertrauen in den geschätzten Effekt und bietet dadurch eine wichtige Angabe für die korrekte Interpretation der Daten.

Damit auch die praktische Umsetzung im Apothekenalltag gelingt, muss das Bewertungs- und Informationssystem zusätzlich in der täglichen Routine anwendbar sein. Mit der web-basierten Umsetzung ist ein einfacher und schneller Zugriff möglich, sodass es in der Beratungspraxis eingesetzt werden kann.

Bezüglich der konkreten Ergebnisse für die Indikation Migräne konnte gezeigt werden, dass die untersuchten OTC-Wirkstoffe gut wirksam und bei Kurzzeitanwendung im Rahmen der Selbstmedikation gut verträglich sind. Sie können daher alle zur Selbstmedikation der Migräne empfohlen werden. Leichte Einschränkungen liegen bei Paracetamol vor, da diese Substanz nach der aktuellen Studienlage eine vergleichsweise mäßige Wirksamkeit bei Migräne aufweist. Für Phenazon sind Schlussfolgerungen erschwert, da eine gewisse Unsicherheit bezüglich der Verträglichkeit besteht. Trotz dieser allgemeinen Einschätzungen sollte der OTC-Wirkstoff immer individuell ausgewählt werden.

Durch das beschriebene Bewertungs- und Informationssystem wird die externe Evidenz dargestellt. Darüber hinaus beinhaltet eine evidenzbasierte Beratung immer auch die klinische Erfahrungen des Apothekers (interne Evidenz) sowie individuelle Präferenzen des Patienten. Hierbei bietet das System ebenfalls Unterstützung. Um all diese Aspekte zu berücksichtigen, ist jedoch die Rolle des Apothekers unentbehrlich. Zudem nimmt der Apotheker bei der Beratung in der Selbstmedikation eine zentrale Lotsen- und Kontrollfunktion ein, da er zusätzlich wichtige Aspekte der Arzneimitteltherapiesicherheit beachtet (z. B. Erkennen der Grenzen der Selbstmedikation, Berücksichtigung von Wechselwirkungen und Kontraindikationen). Das Bewertungs- und Informationssystem ist daher als Hilfestellung zu verstehen, um zusätzlich evidenzbasiertes Wissen in die Beratungspraxis zu integrieren. Es unterstützt den Apotheker in seiner Fachkompetenz und ermöglicht eigenständige Schlussfolgerungen im individuellen klinischen Fall.

Damit das Bewertungs- und Informationssystem bei unterschiedlichen Fragestellung in der Selbstmedikation eingesetzt werden kann, ist die Bearbeitung weiterer Indikationsgebiete und OTC-Wirkstoffe erforderlich. Hier bieten sich zunächst Indikationen mit hoher Praxisrelevanz und bedeutenden, absatzstarken Wirkstoffen an.

Auch wenn für einzelne Indikationen die vorhandene Evidenz gering sein sollte, kann das System genutzt werden, um Evidenzlücken aufzudecken. Im Idealfall könnte dies einen Anreiz darstellen, dass vermehrt bessere Studien für den OTC-Bereich durchgeführt werden.

Für Phytopharmaka konnte diesbezüglich in den letzten Jahren eine positive Entwicklung beobachtet werden [87].

Mit der Verfügbarkeit weiterer Indikationen und dem einfachen und zeitsparenden Zugriff durch die Webanwendung kann das System in Zukunft eine breitere Anwendung in öffentlichen Apotheken finden. Hier muss sich das System zunächst etablieren. Es muss getestet werden, ob es den Anforderungen in der Praxis gerecht wird und von den Apothekern als hilfreich angesehen und entsprechend eingesetzt wird. Durch weitere Rückmeldungen aus der Praxis kann eine Anpassung an die Bedürfnisse der Apotheker und eine stetige Verbesserung der Anwendung erfolgen.

Langfristig kann der breitere Einsatz zu einer verstärkten Umsetzung evidenzbasierten Wissens in der Beratungspraxis beitragen. Durch die schnelle und übersichtliche Verfügbarkeit evidenzbasierter Beurteilungen und Informationen zu OTC-Wirkstoffen bietet vor allem die IT-Umsetzung eine gute Voraussetzung, um die Diskrepanz zwischen Forschung (Evidenzproduktion) und Praxis (Evidenznutzung) zu verringern (vgl. Abbildung 5).

Mit dem Bewertungs- und Informationssystem wird es einfacher möglich sein, evidenzbasiertes Wissen mit der Erfahrung des Apothekers und individuellen Patientenpräferenzen zu kombinieren und in den Beratungsalltag zu integrieren. Schließlich kann dadurch die Beratungsqualität in der Selbstmedikation weiter verbessert, die Kompetenz des Apothekers gestärkt und die optimale Therapie für den Patienten erzielt werden.

6 Zusammenfassung

Zusammenfassung

Die Selbstmedikation mit Arzneimitteln besitzt einen hohen Stellenwert in Deutschland. Etwa die Hälfte der täglich in Apotheken abgegebenen Medikamente sind rezeptfreie Arzneimittel, welche größtenteils im Rahmen der Selbstmedikation eingesetzt werden. Dabei bietet die Selbstmedikation zahlreiche Chancen und Vorteile für Patienten, Apotheker und die Gesellschaft. In diesem Zusammenhang kommt der Beratung durch den Apotheker eine zentrale Rolle zu, um eine sichere und wirksame Therapie zu gewährleisten. Ferner gewinnt evidenzbasiertes Wissen als Grundlage der Beratung zunehmend an Bedeutung. Im Bereich der Selbstmedikation gibt es jedoch viel ungeprüftes Wissen und im Apothekenalltag fehlt häufig die Zeit, umfangreiche Literaturrecherchen sowie eine evidenzbasierte Bewertung von *Over-The-Counter* (OTC)-Arzneimitteln durchzuführen. Obwohl ein großer Bedarf besteht, existiert bislang keine geeignete Hilfestellung oder wissenschaftliche Aufarbeitung der Selbstmedikation als Grundlage für eine evidenzbasierte Auswahl von OTC-Arzneimitteln. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Erstellung eines wissenschaftlich fundierten und praxistauglichen Bewertungs- und Informationssystems zur Unterstützung der evidenzbasierten Beratung in der Selbstmedikation.

Das System wurde anhand der Indikation Migräne entwickelt, da diese Indikation eine hohe Praxisrelevanz besitzt. Zur Erstellung und Strukturierung des Bewertungssystems wurde der Analytische Hierarchieprozess (AHP) eingesetzt, da mithilfe dieser Methode komplexe Entscheidungsprobleme unterstützt werden können. Das Entscheidungsproblem wurde in einer Hierarchie strukturiert, indem zunächst das übergeordnete Ziel (wirksame und verträgliche Migränetherapie) definiert und anschließend die relevanten Kriterien (Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte) sowie die zur Verfügung stehenden Alternativen (OTC-Wirkstoffe) festgelegt wurden. Die OTC-Wirkstoffe wurden in Bezug auf die einzelnen Kriterien bewertet und unter Beachtung der unterschiedlichen Gewichtung der Kriterien wurde für jeden Wirkstoff ein Gesamtergebnis berechnet. Für die Auswahl und Gewichtung der Kriterien wurden Experten- und Patientensichtweisen berücksichtigt. Zur Bewertung der OTC-Wirkstoffe in Bezug auf die einzelnen Kriterien bzw. Endpunkte wurde ein systematisches, evidenzbasiertes Vorgehen angewandt. Zunächst wurden systematische Literaturrecherchen für die jeweiligen Wirkstoffe durchgeführt. Die Studienauswahl erfolgte entsprechend der

vorab festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien. Anschließend wurden die Daten der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte ausgewertet. Um neben der Stärke des Effekts auch die Qualität der Evidenz zu bewerten, wurde zusätzlich das *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)-System eingesetzt. Die Ergebnisse der Auswertungen zu den verschiedenen Wirkstoffen einer Indikation wurden schließlich in transparenten und einfach zugänglichen *Summary-of-Findings* (SoF)-Tabellen zusammengefasst. Sie bilden die Basis des Informationssystems.

Mit dem Bewertungssystem und der Gesamtübersicht einer Indikation werden die Ergebnisse der Beurteilungen der OTC-Wirkstoffe entsprechend der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsaspekte übersichtlich dargestellt. Das Bewertungssystem ermöglicht das Abwägen zwischen Vor- und Nachteilen einer Therapie sowie eine vergleichende Einordnung der untersuchten Wirkstoffe. Außerdem kann es flexibel auf verschiedene OTC-Indikationen angepasst werden. Bei der Gewichtung der Wirksamkeits- und Verträglichkeitskriterien können darüber hinaus individuelle Patientenpräferenzen integriert und damit bei der Auswahl des OTC-Wirkstoffs berücksichtigt werden. Somit ist es auch möglich, den Patienten aktiv in den Entscheidungsprozess einzubeziehen. Durch das Informationssystem wird ein hohes Maß an Transparenz erreicht. Mit den SoF-Tabellen der Wirkstoffe werden die zugrundeliegenden Studiendaten in wissenschaftlich aufgearbeiteter Form bereitgestellt. Dadurch wurde eine strukturierte und transparente Darstellung evidenzbasierter Daten und Informationen realisiert, sodass die Ergebnisse der Beurteilungen nachvollziehbar sind. Zum einen bieten die SoF-Tabellen eine schnelle Verfügbarkeit der Datengrundlage, zum anderen können weitergehende Recherchen auf der Basis der jeweils hinterlegten Informationen durchgeführt werden. Zusätzlich wurden Beurteilungen zur Qualität der Evidenz integriert. Dies ist essenziell, um Verzerrungen der Ergebnisse zu verhindern. Die Qualität beschreibt das Vertrauen in den geschätzten Therapieeffekt und bietet dadurch eine wichtige Angabe für die korrekte Interpretation des Effektschätzers bzw. Ergebnisses. Die Angaben zu Effektstärke und Qualität der Evidenz wurden zur leichteren Orientierung mithilfe einer Ampel visualisiert. Anhand der konkreten Ergebnisse für die Indikation Migräne konnte gezeigt werden, dass die untersuchten OTC-Wirkstoffe in dieser Indikation gut wirksam und bei Kurzzeitanwendung im Rahmen der Selbstmedikation gut verträglich sind. Durch die praxistaugliche Bereitstellung der Ergebnisse in Form einer Webanwendung wurde die Anwendbarkeit des Bewertungs- und Informationssystems im Apothekenalltag optimiert. Die webbasierten Umsetzung ermöglicht einen einfachen und schnellen Zugriff für den Einsatz in der täglichen Beratungspraxis.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde ein evidenzbasiertes und praxistaugliches Bewertungs- und Informationssystem entwickelt, das erstmals die unterschiedlichen Anforderungen an Übersichtlichkeit und Transparenz vereint. Das erarbeitete System bietet evidenzbasierte Daten sowie transparente und reproduzierbare Ergebnisse der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsbewertungen der unterschiedlichen Wirkstoffe, die in der Selbstmedikation akuter Migränekopfschmerzen eingesetzt werden. Durch die Ergänzung weiterer Indikationen kann der Einsatz als Webanwendung eine sinnvolle Unterstützung bei der evidenzbasierten Beratung zu OTC-Arzneimitteln in der Apotheke bieten. Mithilfe des Bewertungs- und Informationssystems wird es deutlich einfacher möglich sein, evidenzbasiertes Wissen mit der klinischen Expertise des Apothekers und individuellen Patientenpräferenzen zu kombinieren und in den Beratungsalltag zu integrieren.

Summary

Self-medication with over-the-counter (OTC) drugs is of great importance in Germany. About 50 % of the medication dispensed in community pharmacies are non-prescription drugs which are available for self-medication. Self-medication provides a variety of benefits to patients, pharmacists and the society as a whole. In order to ensure a safe and effective therapy, counselling on OTC drugs by pharmacists is essential. Furthermore, evidence-based knowledge is becoming increasingly important for adequate advice and counselling. However, the field of self-medication has so far been almost neglected in terms of evidence-based principles. In community pharmacies, there is often not enough time during day-to-day work to perform an extensive literature research or an evidence-based evaluation of OTC drugs. Despite the need for supporting evidence-based choices of OTC drugs, an applicable tool or available scientific analysis regarding self-medication does not yet exist. Thus, the aim of this project was to develop an applicable evaluation and information system based on the structured analysis of data from clinical studies for supporting evidence-based counselling on self-medication.

Due to the treatment of migraine headaches being highly relevant to current practice, this indication was selected in order to aid in the development of the system. The Analytic Hierarchy Process (AHP) was used for creating and structuring the evaluation system as this method supports complex decision-making problems. The problems associated with decision-making were structured in a hierarchy by defining the overall goal (an effective and

well-tolerated migraine therapy), the relevant criteria (efficacy and tolerability endpoints) and the available alternatives (OTC drugs). The OTC drugs were rated according to each criterion. Finally, the overall results for the OTC drugs were calculated taking into consideration the relative weight of each criterion. Expert and patient perspectives were incorporated for criteria selection and the weighting process. For assessing the OTC drugs with respect to the single criteria or endpoints, a systematic evidence-based procedure was applied. Initially, a systematic literature research was conducted for each OTC drug. Studies were selected according to pre-defined inclusion criteria and efficacy and tolerability data were analysed. In addition to determining effect estimates, quality of the evidence was evaluated by applying the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system. The results of the evaluations of the OTC drugs were finally summarized in transparent and easily accessible Summary of Findings (SoF) tables, thereby providing the basis of the information system.

The evaluation system provides a clear structure for a therapeutic application by presenting all evaluation results of the various OTC drugs according to efficacy and tolerability aspects. It facilitates weighing up the advantages and disadvantages of a therapy and enables the comparison of evaluated OTC drugs. Moreover, it can be flexibly adapted to different OTC applications. The relative importance of the efficacy and tolerability criteria can be adjusted according to individual patient preferences. Thus, the patient can be actively involved in the decision process and individual preferences are taken into account when selecting OTC drugs. The information system provides a high level of transparency. SoF tables of OTC drugs present detailed study data in a scientifically processed way. Thereby, a structured and transparent presentation of evidence-based data and information was achieved, enabling the evaluation results to be retraced. On the one hand, SoF tables offer fast availability of underlying data, on the other hand, further research can be conducted on the basis of the deposited information. Additionally, quality evaluations of the evidence were included which is essential in order to prevent biased results. According to GRADE, quality reflects the confidence in the estimate of effect, therefore it provides important information for a correct interpretation of the effect estimate or result. Information on effect size and quality of evidence were visualised by traffic light labelling which supports an easy orientation. Regarding the final results for migraine therapy, it was found that the analysed OTC drugs are effective and well-tolerated when used short-term within self-medication of acute migraine headaches. A web-based tool was used for providing the results. In this way, practical rele-

vance and applicability in community pharmacies could be increased. The web-based implementation of the evaluation and information system allows an easy and quick access for the use in daily practice.

In this thesis, an evidence-based and practical evaluation and information system was developed which, for the first time, combines the different demands of scientific clarity and transparency. The developed system provides evidence-based data as well as transparent and reproducible results of the efficacy and tolerability evaluations of different drugs applied for self-medicating acute migraine headaches. After the inclusion of further areas of self-medication, the web-based application will be a meaningful support for evidence-based counseling on OTC drugs in community pharmacies. The evaluation and information system will facilitate combining evidence-based knowledge with the pharmacist's clinical expertise and the individual patient's preferences in the daily routine.

7 Literaturverzeichnis

- 1 *Bundestag der Bundesrepublik Deutschland*. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 5 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist
- 2 *Bundesregierung der Bundesrepublik Deutschland*. Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel (AMVerkRV) vom 24. November 1988 (BGBl. I S. 2150), die zuletzt durch Artikel 3 der Verordnung vom 19. Dezember 2014 (BGBl. I S. 2371) geändert worden ist
- 3 *Bundesregierung der Bundesrepublik Deutschland*. Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (Arzneimittelverschreibungsverordnung - AMVV) vom 21. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3632), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 27. September 2016 (BGBl. I S. 2178) geändert worden ist
- 4 *May U*. Selbstmedikation in Deutschland. Eine ökonomische und gesundheitspolitische Analyse; mit 45 Tabellen [Zugl.: Greifswald, Univ., Diss, 2002]. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2002
- 5 *Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.* Der Arzneimittelmarkt in Deutschland. Zahlen und Fakten 2016. Bonn/Berlin; 2017
- 6 *Braun R, Schulz M, ABDA*, Hrsg. Selbstbehandlung: Beratung in der Apotheke. 9. Aufl. Frankfurt am Main/Eschborn: Govi-Verl.; 1994
- 7 *Brossard P, Derré J-F*. 3ème Observatoire européen sur l'automédication en 2014. Paris; 2015
- 8 *Kroth E*. Switch – Wie steht Deutschland im internationalen Vergleich da? *Gesundh ökon Qual manag* 2017; 22 (S 01): S3-S11. doi:10.1055/s-0042-120484
- 9 *Blasius H*. Apotheker wollen mehr Kompetenz. Selbstmedikation: Erste Switch-Konferenz des BAH. *Dtsch Apo Ztg* 2017; 157 (24): 2274–2276
- 10 *Sucker-Sket K*. Schalter auf rezeptfrei. Wie der Switch von verschreibungspflichtig auf rezeptfrei abläuft. *Dtsch Apo Ztg* 2017; 157 (27): 2562–2566
- 11 *Hughes CM, McElnay JC, Fleming GF*. Benefits and risks of self medication. *Drug Saf* 2001; 24 (14): 1027–1037
- 12 *Beitz R, Dören M, Knopf H et al*. Selbstmedikation mit Over-the-Counter-(OTC-)Präparaten in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004; 47 (11): 1043–1050. doi:10.1007/s00103-004-0923-3
- 13 *Talevi A*. The new patient and responsible self-medication practices: A critical review. *CDS* 2010; 5 (4): 342–353
- 14 *May U, Bauer C*. Apothekengestützte Selbstbehandlung bei leichteren Gesundheitsstörungen – Nutzen und Potenziale aus gesundheitsökonomischer Sicht. *Gesundh ökon Qual manag* 2017; 22 (S 01): S12-S22. doi:10.1055/s-0042-120487
- 15 *May U, Bauer C*. Pharmazeutisch effektiv, ökonomisch effizient: Gesundheitsökonomische Effekte der Selbstbehandlung mithilfe der Apotheke. *Dtsch Apo Ztg* 2017; 157 (7): 592–599
- 16 *May U, Mulkus M, Claus C*. Guter Rat ist billig? Der Wert der OTC-Beratung in der Apotheke aus Verbrauchersicht. *Dtsch Apo Ztg* 2015; 155 (17): 1592–1597

- 17 Eickhoff C, Hämmerlein A, Griese N et al. Nature and frequency of drug-related problems in self-medication (over-the-counter drugs) in daily community pharmacy practice in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21 (3): 254–260. doi:10.1002/pds.2241
- 18 Hämmerlein A, Griese N, Schulz M. Survey of drug-related problems identified by community pharmacies. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (11): 1825–1832. doi:10.1345/aph.1K207
- 19 Bundesapothekerkammer. Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung: Information und Beratung des Patienten bei der Abgabe von Arzneimitteln - Selbstmedikation. Berlin; 2016
- 20 Schulz M. Selbstmedikation: Beratung bei der Selbstbehandlung. *Pharm Unserer Zeit* 2012; 41 (4): 294–301. doi:10.1002/pauz.201200477
- 21 Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33 (9): 629–808. doi:10.1177/0333102413485658
- 22 Stovner LJ, Hagen K, Jensen R et al. The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27 (3): 193–210. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x
- 23 Lipton RB, Bigal ME, Diamond M et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68 (5): 343–349. doi:10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21
- 24 Pfaffenrath V, Fendrich K, Vennemann M et al. Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria: the German DMKG Headache Study. *Cephalalgia* 2009; 29 (1): 48–57. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01699.x
- 25 Yoon M-S, Katsarava Z, Obermann M et al. Prevalence of primary headaches in Germany: Results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain* 2012; 13 (3): 215–223. doi:10.1007/s10194-012-0425-x
- 26 Radtke A, Neuhauser H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache* 2009; 49 (1): 79–89. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01263.x
- 27 GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388 (10053): 1545–1602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6
- 28 Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: Migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain* 2016; 17 (1): 104. doi:10.1186/s10194-016-0699-5
- 29 Lipton RB, Stewart WF, Diamond S et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41 (7): 646–657
- 30 Göbel H. Migräne. Diagnostik, Therapie, Prävention. Berlin: Springer Medizin; 2012
- 31 Neubauer G, Ujlaky R. Migräne - eine Volkskrankheit und ihre Kosten. *Pharm Unserer Zeit* 2002; 31 (5): 494–497. doi:10.1002/1615-1003(200209)31:5<494::AID-PAUZ494>3.0.CO;2-G
- 32 Weltgesundheitsorganisation. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. Geneva: World Health Organisation; 2011

- 33 Berg C. Befragung zu Kombinationsanalgetika: Migräne ist unterdiagnostiziert. *Pharm Ztg* 2014; 159 (44): 3617
- 34 Lipton RB, Stewart WF, Celentano DD et al. Undiagnosed migraine headaches. A comparison of symptom-based and reported physician diagnosis. *Arch Intern Med* 1992; 152 (6): 1273–1278
- 35 Lipton RB, Diamond S, Reed M et al. Migraine diagnosis and treatment: Results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41 (7): 638–645
- 36 Evers S. Die aktuelle Klassifikation der IHS. Kopfschmerzen - neu geordnet. *MMW Fortschr Med* 2014; 156 (10): 63–66
- 37 Evers S, Frese A, Marziniak M. Differenzialdiagnose von Kopfschmerzen. *Dtsch Arztebl* 2006; 103 (45): A3040-A3048
- 38 Haag G, Diener HC, May A et al. Selbstmedikation bei Migräne und beim Kopfschmerz vom Spannungstyp. Evidenzbasierte Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) und der Schweizerischen Kopfwehrgesellschaft (SKG). *Nervenheilkunde* 2009; 28 (6): 382–397
- 39 Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache* 2004; 44 (9): 865–872. doi:10.1111/j.1526-4610.2004.04168.x
- 40 Schoonman GG, Evers DJ, Terwindt GM et al. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients. *Cephalalgia* 2006; 26 (10): 1209–1213. doi:10.1111/j.1468-2982.2006.01195.x
- 41 Quintela E, Castillo J, Muñoz P et al. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia* 2006; 26 (9): 1051–1060. doi:10.1111/j.1468-2982.2006.01157.x
- 42 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Chronische Kopf- und Gesichtsschmerzen. AVP– Sonderheft Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis. 3. Aufl. Köln; 2001
- 43 Goadsby PJ. Recent advances in the diagnosis and management of migraine. *BMJ* 2006; 332 (7532): 25–29. doi:10.1136/bmj.332.7532.25
- 44 Stam AH, van den Maagdenberg AMJM, Haan J et al. Genetics of migraine: an update with special attention to genetic comorbidity. *Curr Opin Neurol* 2008; 21 (3): 288–293. doi:10.1097/WCO.0b013e3282fd171a
- 45 Fukui PT, Gonçalves TRT, Strabelli CG et al. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66 (3A): 494–499
- 46 Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M, Hrsg. Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2008
- 47 Schaible H-G, Ebersberger A. Was passiert im Kopf? Migräne, Cluster- und Spannungskopfschmerz. *Pharm Unserer Zeit* 2002; 31 (5): 452–457. doi:10.1002/1615-1003(200209)31:5<452::AID-PAUZ452>3.0.CO;2-3
- 48 Hargreaves RJ. Pharmacology and potential mechanisms of action of rizatriptan. *Cephalalgia* 2000; 20 Suppl 1: 2–9. doi:10.1046/j.1468-2982.2000.020s1002.x
- 49 Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 365–391. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183717
- 50 Silberstein SD. Migraine. *Lancet* 2004; 363 (9406): 381–391. doi:10.1016/S0140-6736(04)15440-8

- 51 *Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD.* Migraine - current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346 (4): 257–270. doi:10.1056/NEJMra010917
- 52 *Göbel H.* Erfolgreich gegen Kopfschmerzen und Migräne. Ursachen beseitigen, gezielt vorbeugen, Strategien zur Selbsthilfe. 7. Aufl. Berlin: Springer Medizin; 2014
- 53 *Diener H-C.* Therapie der Migräne. Entwicklungsstufe: S1, Stand: September 2012, Fassung vom 21.03.2013, AWMF-Registriernummer: 030-057. In: Diener H-C, Weimar C, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012: 688–718
- 54 *Evers S, May A, Fritsche G et al.* Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Nervenheilkunde* 2008; 27 (10): 933–949
- 55 *Ratiopharm GmbH.* Fachinformation ASS-ratiopharm® 500 mg Tabletten. Stand: März 2017. Zulassungsnummer: 1899.99.99. Frankfurt/Main
- 56 *Becker WJ.* Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache* 2015; 55 (6): 778–793. doi:10.1111/head.12550
- 57 *Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B et al.* Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35 (12): 1127–1146. doi:10.2165/11633470-000000000-00000
- 58 *Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG.* Fachinformation Ibuprofen Heumann Schmerztabletten 400 mg Filmtabletten. Stand: November 2015. Zulassungsnummer: 2129.97.99. Frankfurt/Main
- 59 *Hinz B, Rausch R.* Paracetamol - Update 2017. *Pharmakon* 2017; 5 (1): 41–49
- 60 *Bene-Arzneimittel GmbH.* Ben-u-ron® 500 mg Tabletten. Stand: Dezember 2014. Zulassungsnummer: 6012032.00.00. Frankfurt/Main
- 61 *Krewel Meuselbach GmbH.* Fachinformation Migräne-Kranit® 500 mg Tabletten. Stand: April 2015. Zulassungsnummer: 24197.00.00. Frankfurt/Main
- 62 *Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG.* Fachinformation Naratriptan Heumann bei Migräne 2,5 mg Filmtabletten. Stand: April 2017. Zulassungsnummer: 87335.00.00. Frankfurt/Main
- 63 *Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG.* Fachinformation Almotriptan Heumann bei Migräne 12,5 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2015. Zulassungsnummer: 93644.00.00. Frankfurt/Main
- 64 *Türp JC, Antes G.* EbM-Splitter: Was versteht man unter "Evidenzbasierter Medizin". *Dtsch Zahnärztl Z* 2001; 56 (2): 74
- 65 *Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.* Was ist EbM. Grundbegriffe der EbM. Definitionen. Im Internet: <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/grundbegriffe/definitionen/>; Stand: 08.08.2017
- 66 *Köbberling J.* Der Zweifel als Triebkraft des Erkenntnisgewinns in der Medizin. In: Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N, Hrsg. Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. 2. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2007: 3–13
- 67 *Evans I, Thornton H, Chalmers I, Glasziou P.* Wo ist der Beweis? Plädoyer für eine evidenzbasierte Medizin. Programmbereich Medizin. Bern: Verlag Hans Huber; 2013

- 68 *Raspe H.* Theorie, Geschichte und Ethik der Evidenzbasierten Medizin (EbM). In: Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N, Hrsg. Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. 2. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2007
- 69 *Cochrane AL.* Effectiveness and efficiency: Random reflections on health services. Vol. 1971. The Rock Carling Fellowship. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1972
- 70 *Hill GB.* Archie Cochrane and his legacy. An internal challenge to physicians' autonomy? *J Clin Epidemiol* 2000; 53 (12): 1189–1192
- 71 *Stavrou A, Challoumas D, Dimitrakakis G.* Archibald Cochrane (1909-1988): The father of evidence-based medicine. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 18 (1): 121–124. doi:10.1093/icvts/ivt451
- 72 *Blümle A.* Die Cochrane Collaboration. 32. Cochrane Workshop "Systematische Übersichtsarbeiten in der Medizin". Freiburg; 2015
- 73 *Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB.* Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000
- 74 *Evidence-Based Medicine Working Group.* Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268 (17): 2420–2425
- 75 *Rosenberg W, Donald A.* Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ* 1995; 310 (6987): 1122–1126
- 76 *Bassler D.* Evidenz-basierte Medizin. In: Antes G, Bassler D, Forster J, Hrsg. Evidenz-basierte Medizin. Praxis-Handbuch für Verständnis und Anwendung der EBM. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2003
- 77 *Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312 (7023): 71–72
- 78 *Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, Dawes M.* Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). Im Internet: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>; Stand: 10.08.2017
- 79 *Antes G, Blümle A, Lang B.* Medizinisches Wissen - Entstehung, Aufbereitung, Nutzung. In: Rebscher H, Kaufmann S, Hrsg. Wissensmanagement in Gesundheitssystemen. Bd. 6. Gesundheitsmarkt in der Praxis. Heidelberg: medhochzwei Verlag; 2014
- 80 *Weiß C.* Basiswissen Medizinische Statistik. Springer-Lehrbuch. 5. Aufl. Heidelberg: Springer; 2010. doi:10.1007/978-3-642-11337-6
- 81 *Gensthaler BM.* Evidenzbasiertes Wissen: Grundlage guter Beratung. *Pharm Ztg* 2015; 160 (20): 1512
- 82 *Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B et al.* Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326 (7400): 1167–1170. doi:10.1136/bmj.326.7400.1167
- 83 *Schwitzer G, Mudur G, Henry D et al.* What are the roles and responsibilities of the media in disseminating health information? *PLoS Med* 2005; 2 (7): e215. doi:10.1371/journal.pmed.0020215
- 84 *Berger K, Eickhoff C, Schulz M.* Counselling quality in community pharmacies: implementation of the pseudo customer methodology in Germany. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30 (1): 45–57. doi:10.1111/j.1365-2710.2004.00611.x
- 85 *Brauer KG, Ditzel P, Hrsg.* Eher schlecht als recht. Stiftung Warentest prüft Beratungsqualität von Apotheken. *Dtsch Apo Ztg* 2014; 154 (18): 1903–1905

- 86 Laven A, Schäfer J, Lär S. PHARMAGRIPS: Pharmazeutische Beratung in der Selbstmedikation des grippalen Infektes. Eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT). *Med Monatsschr Pharm* 2014; 37 (6): 209–220
- 87 Hersberger K, Tüller N. Forschungslücke OTC. *Schweiz Apothekerztg* 2002; 140 (23): 838–842
- 88 Gräfe KA. Empfehlungen in Leitlinien: Phytotherapeutika sind die Ausnahme. *Pharm Ztg* 2014; 159 (13): 970–971
- 89 ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. Apotheke 2030. Perspektiven zur pharmazeutischen Versorgung in Deutschland. Berlin; 2014
- 90 Brauer KG, Ditzel P, Hrsg. Anträge des Deutschen Apothekertages 2014. *Dtsch Apo Ztg* 2014; 154 (39): 4204–4229
- 91 Sucker-Sket K. Interview zu DAT-Antrag: Evidenz gängiger OTC aufarbeiten! Im Internet: <http://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/apothekertag-2014/news/2014/09/09/evidenz-gaengiger-otc-aufarbeiten/13766.html>; Stand: 13.08.2015
- 92 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2017
- 93 Evans J. Arztinformationssystem: Die Erwartungen sind hoch. *Pharm Ztg* 2017; 162 (13): 966–967
- 94 Brauer KG, Ditzel P, Hrsg. Zweifelhafte Tipps zu Schmerzmitteln: Bildzeitung bewertet Analgetika. *Dtsch Apo Ztg* 2014; 154 (13): 1291
- 95 Brauer KG, Ditzel P, Hrsg. Nicht andrehen lassen? Wie Firmen auf die Stern-Medikamenten-Liste reagieren. *Dtsch Apo Ztg* 2013; 153 (35): 3550–3558
- 96 Neubeck M. Evidenzbasierte Selbstmedikation. 2017/2018. 3. Aufl. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2017
- 97 Langbein K, Martin H-P, Weiss H, Hrsg. Bittere Pillen. Nutzen und Risiken der Arzneimittel. Ein kritischer Ratgeber. 83. Aufl. Köln: Kiepenheuer & Witsch; 2017
- 98 Bopp A, Herbst V. Handbuch rezeptfreie Medikamente. Über 1900 Mittel für Sie bewertet; [alle wichtigen Präparate von Stiftung Warentest bewertet]. Test. 4. Aufl. Berlin: Stiftung Warentest; 2011
- 99 Hauschild J. Medikamente im Test. 9000 Arzneimittel geprüft und bewertet [Stiftung Warentest]. Berlin: Stiftung Warentest; 2017
- 100 Hinneburg I, Günther J. Evidenzbasierte Selbstmedikation: Vitamin C bei Erkältungen. *Pharm Ztg* 2015; 160 (48): 3742–3746
- 101 Günther J, Hinneburg I. Evidenzbasierte Selbstmedikation: Topische NSAR bei akuten Schmerzen. *Pharm Ztg* 2015; 160 (51): 4036–4041
- 102 Günther J, Hinneburg I. Evidenzbasierte Selbstmedikation: Ginkgo biloba zur Demenzprävention. *Pharm Ztg* 2016; 161 (4): 236–243
- 103 Günther J, Hinneburg I. Evidenzbasierte Selbstmedikation: Pelargonium bei Atemwegsinfekten. *Pharm Ztg* 2016; 161 (8): 536–541
- 104 Günther J, Hinneburg I. Evidenzbasierte Selbstmedikation: Augentropfen bei Konjunktivitis. *Pharm Ztg* 2016; 161 (17): 1218–1225
- 105 Günther J, Hinneburg I. Evidenzbasierte Selbstmedikation: Teufelskralle bei Kreuzschmerzen. *Pharm Ztg* 2016; 161 (21): 1530–1535

- 106 Uhl D. Industriefreundliche Selbstzensur? Einstellung der PZ-Serie zur Evidenz-basierten Selbstmedikation sorgt für Irritation. Dtsch Apo Ztg 2017; 157 (12): 1082
- 107 Bertsche T, Schiek S, Seiberth J, Moritz K. EVInews Evidenzbasierte Selbstmedikation. Newsletter für Apotheken Nr. 1 - 23. Mai 2017. Eschborn; 2017
- 108 Avoxa Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH. Newsletter: Evidenzbasiert beraten. Pharm Ztg 2017; 162 (21): 1663
- 109 Gräfe KA. Evi-News: Apotheker im Alltag unterstützen. Pharm Ztg 2017; 162 (21): 1664–1665
- 110 Sucker-Sket K, Borsch J. "EVInews" für die OTC-Beratung: AVOXA bietet neuen Newsletter zur evidenzbasierten Selbstmedikation. Dtsch Apo Ztg 2017; 157 (22): 2099
- 111 Zahn AA. Erstellung eines Bewertungssystems für OTC-Arzneimittel unter Anwendung des Analytischen Hierarchieprozesses [Dissertation]. Marburg: Philipps-Universität Marburg; 2014
- 112 Zahn AA. Selbstmedikation: Bewertung von OTC-Arzneimitteln. Pharm Ztg 2014; 159 (4): 224–230
- 113 Zahn AA. OTC-Bewertungssystem: Evidenzbasiert beraten. Pharm Ztg 2014; 159 (43): 3560–3566
- 114 European Commission. A guideline on summary of product characteristics (SmPC). Revision 2. September 2009
- 115 Steffen C. Kann Evidenz berechnet werden? Pharm Ztg 2014; 159 (51-52): 4370–4371
- 116 Laux H, Gillenkirch RM, Schenk-Mathes HY. Entscheidungstheorie. Springer-Lehrbuch. 8. Aufl. Berlin: Springer; 2012. doi:10.1007/978-3-642-23511-5
- 117 Saaty TL. A scaling method for priorities in hierarchical structures. J Math Psychol 1977; 15 (3): 234–281
- 118 Ishizaka A, Labib A. Review of the main developments in the analytic hierarchy process. Expert Systems with Applications 2011; 38 (11): 14336–14345. doi:10.1016/j.eswa.2011.04.143
- 119 Saaty TL. Decision making with the analytic hierarchy process. Int J Serv Sci 2008; 1 (1): 83–98. doi:10.1504/IJSSCI.2008.017590
- 120 Bhushan N, Rai K. Strategic decision making: Applying the analytic hierarchy process. Decision engineering. London, New York: Springer; 2004
- 121 Dolan JG, Isselhardt BJ, Cappuccio JD. The analytic hierarchy process in medical decision making: a tutorial. Med Decis Making 1989; 9 (1): 40–50
- 122 Dolan JG. Medical decision making using the analytic hierarchy process: Choice of initial antimicrobial therapy for acute pyelonephritis. Med Decis Making 1989; 9 (1): 51–56. doi:10.1177/0272989X8900900109
- 123 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Analytic Hierarchy Process (AHP) - Pilotprojekt zur Erhebung von Patientenpräferenzen in der Indikation Depression: Arbeitspapiere. Auftrag GA 10-01; Version 1.0; Stand 08.05.2013. IQWiG-Berichte. Köln: IQWiG; 2013
- 124 Neidhardt K, Wasmuth T, Schmid A. Die Gewichtung multipler patientenrelevanter Endpunkte - Ein methodischer Vergleich von Conjoint Analyse und Analytic Hierarchy Process unter Berücksichtigung des Effizienzgrenzenkonzepts des IQWiG. Wirtschaftswissenschaftliche Diskussionspapiere. Bayreuth; 2012

- 125 Mühlbacher AC, Kaczynski A. Der Analytic Hierarchy Process (AHP). Eine Methode zur Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen. *Pharmacocon Ger Res Artic* 2013; 11 (2): 119–132. doi:10.1007/s40275-014-0011-8
- 126 Saaty TL. Decision Making for Leaders. The Analytical Hierarchy Process for Decisions in a Complex World. Belmont, California: Lifetime Learning Publications; 1982
- 127 Saaty TL. How to make a decision: The analytic hierarchy process. *Eur J Oper Res* 1990; 48 (1): 9–26. doi:10.1016/0377-2217(90)90057-I
- 128 Peters ML, Zelewski S. Analytical Hierarchy Process (AHP) - dargestellt am Beispiel der Auswahl von Projektmanagement-Software zum Multiprojektmanagement. Arbeitsberichte. Essen; 2002
- 129 Peters ML, Schütte R, Zelewski S. Erweiterte Wirtschaftlichkeitsanalyse mithilfe des Analytic Hierarchy Process (AHP) unter Berücksichtigung des Wissensmanagements zur Beurteilung von Filialen eines Handelsunternehmens. Arbeitsberichte. Essen; 2006
- 130 Saaty TL. Relative measurement and its generalization in decision making why pairwise comparisons are central in mathematics for the measurement of intangible factors the analytic hierarchy/network process. *Rev R Acad Cien Serie A Mat* 2008; 102 (2): 251–318. doi:10.1007/BF03191825
- 131 Millet I, Saaty TL. On the relativity of relative measures – accommodating both rank preservation and rank reversals in the AHP. *Eur J Oper Res* 2000; 121 (1): 205–212. doi:10.1016/S0377-2217(99)00040-5
- 132 Peters ML, Zelewski S. Möglichkeiten und Grenzen des "Analytic Hierarchy Process" (AHP) als Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsanalyse. *Zeitschrift für Planung & Unternehmenssteuerung* 2004; 15 (3): 295–324
- 133 Saaty TL. Highlights and critical points in the theory and application of the Analytic Hierarchy Process. *Eur J Oper Res* 1994; 74 (3): 426–447. doi:10.1016/0377-2217(94)90222-4
- 134 Loh A, Simon D, Kriston L et al. Patientenbeteiligung bei medizinischen Entscheidungen. Effekte der Partizipativen Entscheidungsfindung aus systematischen Reviews. *Dtsch Arztebl* 2007; 104 (21): A1483-A1488
- 135 Evans J. Nutzenbewertung: Patienten müssen mitreden. *Pharm Ztg* 2017; 162 (24): 1898
- 136 Danner M, Hummel JM, Volz F et al. Integrating patients' views into health technology assessment: Analytic hierarchy process (AHP) as a method to elicit patient preferences. *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27 (4): 369–375. doi:10.1017/S0266462311000523
- 137 The SUPPORT Principal Investigators. A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients. The study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments (SUPPORT). *JAMA* 1995; 274 (20): 1591–1598
- 138 You JJ, Dodek P, Lamontagne F et al. What really matters in end-of-life discussions? Perspectives of patients in hospital with serious illness and their families. *Can Med Assoc J* 2014; 186 (18): 87. doi:10.1503/cmaj.140673
- 139 Dolan JG. Shared decision-making-transferring research into practice: The Analytic Hierarchy Process (AHP). *Patient Educ Couns* 2008; 73 (3): 418–425. doi:10.1016/j.pec.2008.07.032

- 140 Barratt A. Evidence Based Medicine and Shared Decision Making: the challenge of getting both evidence and preferences into health care. *Patient Educ Couns* 2008; 73 (3): 407–412. doi:10.1016/j.pec.2008.07.054
- 141 Boden L, Verheesen M. Nicht ohne meinen Patienten: Information und Beratung in der Apotheke sichern den Therapieerfolg. *Dtsch Apo Ztg* 2017; 157 (9): 788–793
- 142 Riedl R. Analytischer Hierarchieprozess vs. Nutzwertanalyse. Eine vergleichende Gegenüberstellung zweier multiattributiver Auswahlverfahren am Beispiel Application Service Providing. In: Fink K, Ploder C, Hrsg. *Wirtschaftsinformatik als Schlüssel zum Unternehmenserfolg*. Wiesbaden: Dt. Univ.-Verl.; 2006: 99–127
- 143 O'Connor D, Green S, Higgins JPT. Chapter 5: Defining the review question and developing criteria for including studies. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0 [updated March 2011]*. Available from www.handbook.cochrane.org. The Cochrane Collaboration; 2011
- 144 Boeker M. Die effiziente Literaturrecherche. 32. Cochrane Workshop "Systematische Übersichtsarbeiten in der Medizin". Freiburg; 2015
- 145 Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0 [updated March 2011]*. Available from www.handbook.cochrane.org. The Cochrane Collaboration; 2011
- 146 Higgins JPT, Deeks JJ. Chapter 7: Selecting studies and collecting data. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0 [updated March 2011]*. Available from www.handbook.cochrane.org. The Cochrane Collaboration; 2011
- 147 Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0 [updated March 2011]*. Available from www.handbook.cochrane.org. The Cochrane Collaboration; 2011
- 148 The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014
- 149 Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0 [updated March 2011]*. Available from www.handbook.cochrane.org. The Cochrane Collaboration; 2011
- 150 Sommer H. Analysen / Meta-Analysen. I: Effektmaße. II: Synthese von Studien. 32. Cochrane Workshop "Systematische Übersichtsarbeiten in der Medizin". Freiburg; 2015
- 151 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336 (7650): 924–926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
- 152 Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 1. Einführung - GRADE-Evidenzprofile und Summary-of-Findings-Tabellen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2012; 106 (5): 357–368. doi:10.1016/j.zefq.2012.05.017
- 153 Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 2. Formulierung der Fragestellung und Entscheidung über wichtige Endpunkte. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2012; 106 (5): 369–376. doi:10.1016/j.zefq.2012.05.018
- 154 Thaler, Kylie. GRADE Einführung. Workshop "GRADE Grundkurs". Freiburg; 2015

- 155 Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2012; 106 (6): 449–456. doi:10.1016/j.zefq.2012.06.013
- 156 Kien C, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A et al. GRADE-Leitlinien: 9. Heraufstufen der Qualität der Evidenz. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2013; 107 (3): 249–255. doi:10.1016/j.zefq.2013.04.007
- 157 Kaminski-Hartenthaler A, Gartlehner G, Kien C et al. GRADE-Leitlinien: 11. Gesamtbeurteilung des Vertrauens in Effektschätzer für einen einzelnen Studienendpunkt und für alle Endpunkte. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2013; 107 (9-10): 638–645. doi:10.1016/j.zefq.2013.10.033
- 158 Evidence Prime Inc. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool. Hamilton: McMaster University; 2015
- 159 Schünemann HJ, Brozek J, Guyatt GH, Oxman AD, eds. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations: [updated October 2013]. Available from www.guidelinedevelopment.org/handbook. The GRADE Working Group; 2013
- 160 Meerpohl JJ. Qualitätsbewertung der Evidenz. Workshop "GRADE Grundkurs". Freiburg; 2015
- 161 Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 12. Erstellen von "Summary-of-Findings"-Tabellen - Dichotome Endpunkte. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2013; 107 (9-10): 646–664. doi:10.1016/j.zefq.2013.10.034
- 162 Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 4. Bewertung der Qualität der Evidenz - Studienlimitationen (Risiko für Bias). *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2012; 106 (6): 457–469. doi:10.1016/j.zefq.2012.06.014
- 163 Perleth M, Langer G, Meerpohl JJ et al. GRADE Leitlinien: 7. Einschätzung der Qualität der Evidenz - Inkonsistenz. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2012; 106 (10): 733–744. doi:10.1016/j.zefq.2012.10.018
- 164 Rasch A, Perleth M, Langer G et al. GRADE Leitlinien: 8. Einschätzung der Qualität der Evidenz - Indirektheit. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2012; 106 (10): 745–753. doi:10.1016/j.zefq.2012.10.019
- 165 Kulig M, Perleth M, Langer G et al. GRADE Leitlinien: 6. Einschätzung der Qualität der Evidenz - Unzureichende Präzision. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2012; 106 (9): 677–688. doi:10.1016/j.zefq.2012.10.016
- 166 Sterne JAC, Egger M, Moher D. Chapter 10: Addressing reporting biases. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0* [updated March 2011]. Available from www.handbook.cochrane.org. The Cochrane Collaboration; 2011
- 167 Nolting A, Perleth M, Langer G et al. GRADE Leitlinien: 5. Einschätzung der Qualität der Evidenz - Publikationsbias. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2012; 106 (9): 670–676. doi:10.1016/j.zefq.2012.10.015
- 168 Giermann F. Verschlafen wir die Digitalisierung? Erwartungen, Ängste, Visionen - eine Einleitung. *Dtsch Apo Ztg* 2018; 158 (1): 24–28
- 169 Kramer U. Die digitale Welt der Patienten: Transformationsprozesse als Chance nutzen und gestalten. *Dtsch Apo Ztg* 2018; 158 (1): 29–33

- 170 Herzog R. Zerrieben zwischen Digitalisierung und medizinischem Fortschritt? Wie sich die Apotheker für eine digitale Zukunft rüsten können und sollten. *Dtsch Apo Ztg* 2018; 158 (1): 49–53
- 171 Bundestag der Bundesrepublik Deutschland. Gesetz für sichere digitale Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen sowie zur Änderung weiterer Gesetze (E-Health-Gesetz - SdKGWG) vom 21. Dezember 2015 (BGBl. I S. 2408)
- 172 Schersch S. Mehr digitale Serviceleistungen in Apotheken. *Pharm Ztg* 2017; 162 (14): 1064
- 173 Brauer KG, Ditzel P, Hrsg. Anträge des Deutschen Apothekertages 2017. *Dtsch Apo Ztg* 2017; 157 (38): 3650–3665
- 174 Evans J. E-Health: Digitale Lösungen sparen Milliarden. *Pharm Ztg* 2017; 162 (19): 1484–1485
- 175 Tebroke E. Digitale Rezeptsammelstellen: Testlauf im Ländle startet im Herbst. *Pharm Ztg* 2017; 162 (20): 1574
- 176 Evans J. Geriatrie: Neue App soll Medikationsfehler verringern. *Pharm Ztg* 2017; 162 (25): 1984
- 177 Kaapke, Andreas. Alles digital oder was? Was sein muss, was sein sollte und was die eigene Wettbewerbsposition stärkt. *Dtsch Apo Ztg* 2017; 157 (13): 1215–1220
- 178 Friedrich S. Telematik - was macht die ABDA? Was Digitalisierung und Telematik für Apotheken bedeutet. *Dtsch Apo Ztg* 2017; 157 (13): 1222–1225
- 179 Ditzel P. Eine Oase im Neuland: Warum die Rathaus-Apotheke in Sankt Augustin auf Digitales setzt. *Dtsch Apo Ztg* 2017; 157 (13): 1240–1245
- 180 Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlöf C et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Second edition. *Cephalalgia* 2000; 20 (9): 765–786. doi:10.1046/j.1468-2982.2000.00117.x
- 181 Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 2012; 32 (1): 6–38. doi:10.1177/0333102411417901
- 182 Lipton RB, Stewart WF. Acute migraine therapy: do doctors understand what patients with migraine want from therapy? *Headache* 1999; 39 (suppl 2): S20–S26
- 183 Davies GM, Santanello N, Lipton R. Determinants of patient satisfaction with migraine therapy. *Cephalalgia* 2000; 20 (6): 554–560
- 184 Smelt AFH, Louter MA, Kies DA et al. What do patients consider to be the most important outcomes for effectiveness studies on migraine treatment? Results of a Delphi study. *PLoS ONE* 2014; 9 (6): e98933. doi:10.1371/journal.pone.0098933
- 185 Ferrari M. How to assess and compare drugs in the management of migraine: Success rates in terms of response and recurrence. *Cephalalgia* 1999; 19 Suppl 23: 2–4; discussion 4–8
- 186 Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 (4): CD008041. doi:10.1002/14651858.CD008041.pub3
- 187 Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: Individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol* 2007; 254 (6): 705–712. doi:10.1007/s00415-007-0547-2

- 188 Haag G, Diener H-C, May A et al. Self-medication of migraine and tension-type headache: summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) and the Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG). *J Headache Pain* 2011; 12 (2): 201–217. doi:10.1007/s10194-010-0266-4
- 189 Evers S, Afra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16 (9): 968–981. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x
- 190 National Institute for Health and Care Excellence. Headaches in over 12s: diagnosis and management. Clinical guideline (CG150), published September 2012, last update: November 2015. Im Internet: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150>; Stand: 04.02.2018
- 191 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of headache in adults. A national clinical guideline (107), published November 2008. Im Internet: <http://www.sign.ac.uk/sign-107-diagnosis-and-management-of-headache-in-adults.html>; Stand: 04.02.2018
- 192 Silberstein SD. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55 (6): 754–762
- 193 Matchar DB, Young WB, Rosenberg JH, Pietrzak MP, Silberstein SD, Lipton RB, Ramadan NM. Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting: Pharmacological Management of Acute Attacks. Available from the American Academy of Neurology. Im Internet: <http://tools.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0087.pdf>; Stand: 04.02.2018
- 194 Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: The american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015; 55 (1): 3–20. doi:10.1111/head.12499
- 195 Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ et al. Canadian Headache Society Guideline: Acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci* 2013; 40 (5 Suppl 3): S1-S80
- 196 Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 (4): CD008039. doi:10.1002/14651858.CD008039.pub3
- 197 Suthisisang C, Poolsup N, Kittikuluth W et al. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: Systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (11): 1782–1791. doi:10.1345/aph.1K121
- 198 Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 (4): CD008040. doi:10.1002/14651858.CD008040.pub3
- 199 Ashcroft DM, Millson D. Naratriptan for the treatment of acute migraine: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13 (2): 73–82. doi:10.1002/pds.890
- 200 Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: A meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358 (9294): 1668–1675. doi:10.1016/S0140-6736(01)06711-3

- 201 Thorlund K, Mills EJ, Wu P et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: A multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia* 2014; 34 (4): 258–267. doi:10.1177/0333102413508661
- 202 Cameron C, Kelly S, Hsieh S-C et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache* 2015; 55 (Suppl 4): 221–235. doi:10.1111/head.12601
- 203 Chen L-C, Ashcroft DM. Meta-analysis examining the efficacy and safety of almotriptan in the acute treatment of migraine. *Headache* 2007; 47 (8): 1169–1177. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00884.x
- 204 Boureau F, Joubert JM, Lasserre V et al. Double-blind comparison of an acetaminophen 400 mg-codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia* 1994; 14 (2): 156–161
- 205 Lange R, Schwarz JA, Hohn M. Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (Aspirin) in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2000; 20 (7): 663–667
- 206 MacGregor EA, Dowson A, Davies PTG. Mouth-dispersible aspirin in the treatment of migraine: a placebo-controlled study. *Headache* 2002; 42 (4): 249–255
- 207 Diener HC, Eikermann A, Gessner U et al. Efficacy of 1,000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms. *Eur Neurol* 2004; 52 (1): 50–56. doi:10.1159/000079544
- 208 Diener HC, Bussone G, Liano H de et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2004; 24 (11): 947–954. doi:10.1111/j.1468-2982.2004.00783.x
- 209 Lipton RB, Goldstein J, Baggish JS et al. Aspirin is efficacious for the treatment of acute migraine. *Headache* 2005; 45 (4): 283–292. doi:10.1111/j.1526-4610.2005.05065.x
- 210 Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S et al. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998; 18 (3): 145–150
- 211 Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R et al. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Cephalalgia* 2000; 20 (4): 233–243
- 212 Codispoti JR, Prior MJ, Fu M et al. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache. A randomized controlled trial. *Headache* 2001; 41 (7): 665–679
- 213 Misra UK, Jose M, Kalita J. Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo controlled trial. *Postgrad Med J* 2004; 80 (950): 720–723. doi:10.1136/pgmj.2003.012393
- 214 Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache* 2006; 46 (3): 444–453. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00376.x
- 215 Saper J, Dahlof C, So Y et al. Rofecoxib in the acute treatment of migraine: a randomized controlled clinical trial. *Headache* 2006; 46 (2): 264–275. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00334.x

- 216 Misra UK, Kalita J, Yadav RK. Rizatriptan vs. ibuprofen in migraine: a randomised placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2007; 8 (3): 175–179. doi:10.1007/s10194-007-0386-7
- 217 Hoerneck R, Doenicke A. Behandlung des Migräneanfalls: die Kombination Dihydroergotamintartrat und Paracetamol im Vergleich zu den Einzelsubstanzen und Placebo. *Med Klin (Munich)* 1993; 88 (11): 642–648
- 218 Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF et al. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med* 2000; 160 (22): 3486–3492
- 219 Freitag F, Diamond M, Diamond S et al. Efficacy and tolerability of coadministration of rizatriptan and acetaminophen vs rizatriptan or acetaminophen alone for acute migraine treatment. *Headache* 2008; 48 (6): 921–930
- 220 Prior MJ, Codispoti JR, Fu M. A randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for treatment of migraine headache. *Headache* 2010; 50 (5): 819–833. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01638.x
- 221 Göbel H, Heinze A, Niederberger U et al. Efficacy of phenazone in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Cephalalgia* 2004; 24 (10): 888–893. doi:10.1111/j.1468-2982.2004.00764.x
- 222 Klassen A, Elkind A, Asgharnejad M et al. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Naratriptan S2WA3001 Study Group. *Headache* 1997; 37 (10): 640–645
- 223 Mathew NT, Asgharnejad M, Peykamian M et al. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. The Naratriptan S2WA3003 Study Group. *Neurology* 1997; 49 (6): 1485–1490
- 224 Bomhof M, Paz J, Legg N et al. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. naratriptan 2.5 mg in migraine. *Eur Neurol* 1999; 42 (3): 173–179
- 225 Havanka H, Dahlöf C, Pop PH et al. Efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. Naratriptan S2WB2004 Study Group. *Clin Ther* 2000; 22 (8): 970–980
- 226 Stark S, Spierings EL, McNeal S et al. Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache* 2000; 40 (7): 513–520
- 227 Garcia-Ramos G, MacGregor EA, Hilliard B et al. Comparative efficacy of eletriptan vs. naratriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2003; 23 (9): 869–876
- 228 Massiou H, Jamin C, Hinzelin G et al. Efficacy of oral naratriptan in the treatment of menstrually related migraine. *Eur J Neurol* 2005; 12 (10): 774–781. doi:10.1111/j.1468-1331.2005.01076.x
- 229 Pascual J, Falk RM, Piessens F et al. Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2000; 20 (6): 588–596
- 230 Dahlöf C, Tfelt-Hansen P, Massiou H et al. Dose finding, placebo-controlled study of oral almotriptan in the acute treatment of migraine. *Neurology* 2001; 57 (10): 1811–1817

- 231 Dowson AJ, Massiou H, Láinez JM *et al.* Almotriptan is an effective and well-tolerated treatment for migraine pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2002; 22 (6): 453–461
- 232 Diener H-C, Gendolla A, Gebert I *et al.* Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. *Headache* 2005; 45 (7): 874–882. doi:10.1111/j.1526-4610.2005.05151.x
- 233 Mathew NT, Finlayson G, Smith TR *et al.* Early intervention with almotriptan: results of the AEGIS trial (AXERT Early Migraine Intervention Study). *Headache* 2007; 47 (2): 189–198. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00686.x
- 234 Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G *et al.* Early vs. non-early intervention in acute migraine-‘Act when Mild (AwM)’. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia* 2008; 28 (4): 383–391. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01546.x
- 235 Allais G, Bussone G, D’Andrea G *et al.* Almotriptan 12.5 mg in menstrually related migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2011; 31 (2): 144–151. doi:10.1177/0333102410378048
- 236 Diener H-C, Gendolla A, Gebert I *et al.* Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. *Eur Neurol* 2005; 53 (Suppl 1): 41–48. doi:10.1159/000085061
- 237 Diener H-C. Efficacy of almotriptan 12.5 mg in achieving migraine-related composite endpoints: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in patients with previous poor response to sumatriptan 50 mg. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (10): 1603–1610. doi:10.1185/030079905X65448
- 238 Freitag F, Smith T, Mathew N *et al.* Effect of early intervention with almotriptan vs placebo on migraine-associated functional disability: results from the AEGIS Trial. *Headache* 2008; 48 (3): 341–354. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.01044.x
- 239 Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI *et al.* Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: Detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002; 22 (8): 633–658. doi:10.1046/j.1468-2982.2002.00404.x
- 240 Tfelt-Hansen PC. Published and not fully published double-blind, randomised, controlled trials with oral naratriptan in the treatment of migraine: A review based on the GSK Trial Register. *J Headache Pain* 2011; 12 (4): 399–403. doi:10.1007/s10194-011-0327-3
- 241 van der Weijden T, Légaré F, Boivin A *et al.* How to integrate individual patient values and preferences in clinical practice guidelines? A research protocol. *Implement Sci* 2010; 5: 10. doi:10.1186/1748-5908-5-10
- 242 Stacey D, Légaré F, Col NF *et al.* Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 (1): CD001431. doi:10.1002/14651858.CD001431.pub4
- 243 Jadad AR, Moore RA, Carroll D *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17 (1): 1–12
- 244 Evans J. TK-Innovationsreport 2016. Nur wenig grün. *Pharm Ztg* 2016; 161 (37): 2638
- 245 Uhl D. Keine OTC-Ampel, aber eine Datensammlung. *Dtsch Apo Ztg* 2016; 156 (4): 277–278
- 246 Edalat A. Blindes Vertrauen? *Dtsch Apo Ztg* 2017; 157 (43): 3

- 247 Moore N, van Ganse E, Le Parc J-M et al. The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study: A large-scale, randomised clinical trial comparing the tolerability of aspirin, ibuprofen and paracetamol for short-term analgesia. *Clinical Drug Investigation* 1999; 18 (2): 89–98. doi:10.2165/00044011-199918020-00001
- 248 Becker WJ. Acute Migraine Treatment. *Continuum (Minneap Minn)* 2015; 21 (4): 953–972. doi:10.1212/CON.0000000000000192
- 249 Nußbaumer B, Gartlehner G, Kien C et al. Grade Leitlinien: 15. Von der Evidenz zur Empfehlung - Determinanten, die Richtung und Stärke einer Empfehlung bestimmen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2014; 108 (7): 421–431. doi:10.1016/j.zefq.2014.08.004
- 250 Moore A, Derry S, Eccleston C et al. Expect analgesic failure; pursue analgesic success. *BMJ* 2013; 346: f2690. doi:10.1136/bmj.f2690
- 251 Bundesapothekerkammer. Arbeitshilfe der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung: Information und Beratung im Rahmen der Selbstmedikation am Beispiel Kopfschmerzen. Berlin; 2016

8 Anhang

8.1 Definitionen der relevanten Endpunkte

Nachfolgend sind die Definitionen zur Messung der relevanten Endpunkte aufgeführt. Falls die in den Studien untersuchten Endpunkte hiervon abwichen, wurde dies entsprechend vermerkt und im Rahmen der Qualitätsbewertung (unter Indirektheit) berücksichtigt.

Schmerzintensität (*pain intensity*, PI): Die Intensität der Kopfschmerzen wurde anhand einer 4-stufigen verbalen Rating-Skala (VRS) gemessen, bei der die vier Kategorien *keine (0)*, *milde (1)*, *moderate (2)* oder *schwere (3) Schmerzen* unterschieden werden. Alternativ konnte eine 100-mm visuelle Analogskala (VAS) verwendet werden. Die Schmerzintensität sollte unmittelbar vor Anwendung der Studienmedikation und zu jedem vorgesehenen Zeitpunkt notiert werden.

Schmerzfreiheit nach 2 Stunden (*pain-free at 2 hours*, PF2): Anzahl der Studienteilnehmer, die zwei Stunden nach Anwendung der Studienmedikation keine Schmerzen mehr haben (Schmerzintensität 0), bezogen auf die Anzahl der behandelten Studienteilnehmer mit einer Ausgangsschmerzintensität von 2/3 (in Ausnahmefällen auch 1).

Schmerzreduktion nach 1 Stunde (*headache relief at 1 hour*, HR1): Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen sich die Schmerzintensität eine Stunde nach Anwendung der Studienmedikation von 2/3 auf 0/1 reduziert, bezogen auf die Anzahl der behandelten Studienteilnehmer mit einer Ausgangsschmerzintensität von 2/3.

24-Stunden anhaltende Schmerzreduktion (*sustained headache relief over 24 hours*, SHR24): Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen sich die Schmerzintensität zwei Stunden nach Anwendung der Studienmedikation von 2/3 auf 0/1 reduziert (*headache relief at 2 hours*) und diese Schmerzreduktion über die Zeitpunkte zwei bis 24 Stunden anhält (ohne *recurrence*), bezogen auf die Anzahl der behandelten Studienteilnehmer mit einer Ausgangsschmerzintensität von 2/3.

Linderung der Begleitsymptome nach 2 Stunden (*relief of associated symptoms at 2 hours*): Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen zwei Stunden nach Anwendung der Studienmedikation das jeweilige Begleitsymptom (Übelkeit, Licht-/ Lärmempfindlichkeit) nicht mehr

vorhanden ist, bezogen auf die Anzahl der behandelten Studienteilnehmer, bei denen zu Beginn das jeweilige Begleitsymptom vorhanden war. (In Ausnahmefällen kann auch eine Beurteilung anhand einer 4-stufigen VRS erfolgen, wobei eine Reduktion von 2/3 auf 0/1 betrachtet wird.)

Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 Stunden (*relief of functional disability at 2 hours*): Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen sich die funktionellen Einschränkungen, gemessen auf einer 4-stufigen VRS, zwei Stunden nach Anwendung der Studienmedikation von 2/3 (moderate/ schwere Einschränkungen) auf 0/1 (keine/ milde Einschränkungen) reduzieren, bezogen auf die Anzahl der behandelten Studienteilnehmer, die zu Beginn unter moderaten oder schweren funktionellen Einschränkungen litten. (In Ausnahmefällen kann auch das Vorhandensein/ Nicht-Vorhandensein funktioneller Einschränkungen betrachtet werden.)

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (innerhalb von 24 Stunden) (*any adverse event (within 24 hours)*): Anzahl der Studienteilnehmer mit einem oder mehreren unerwünschten Arzneimittelwirkungen innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung der Studienmedikation (*treatment-emergent adverse events*), bezogen auf die Anzahl der behandelten Studienteilnehmer.

8.2 Forest Plots

Acetylsalicylsäure

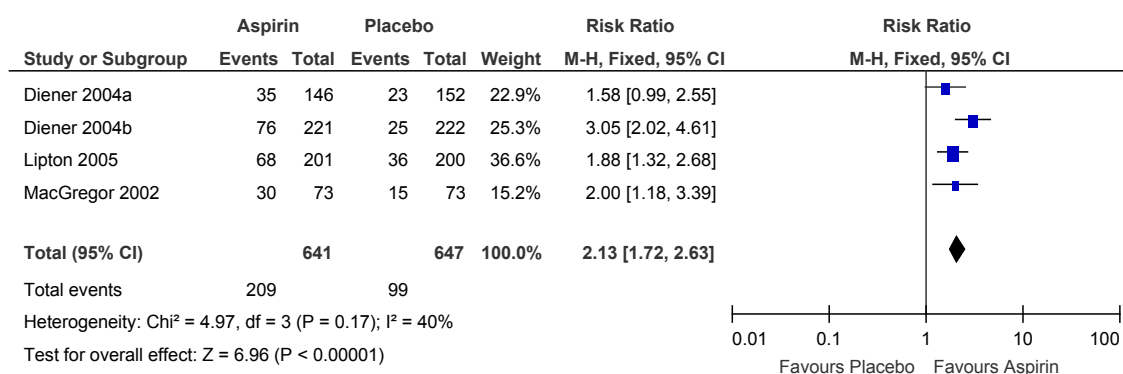


Abbildung 37. Forest Plot: Schmerzreduktion nach 1 h für ASS 900 mg oder 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [186])

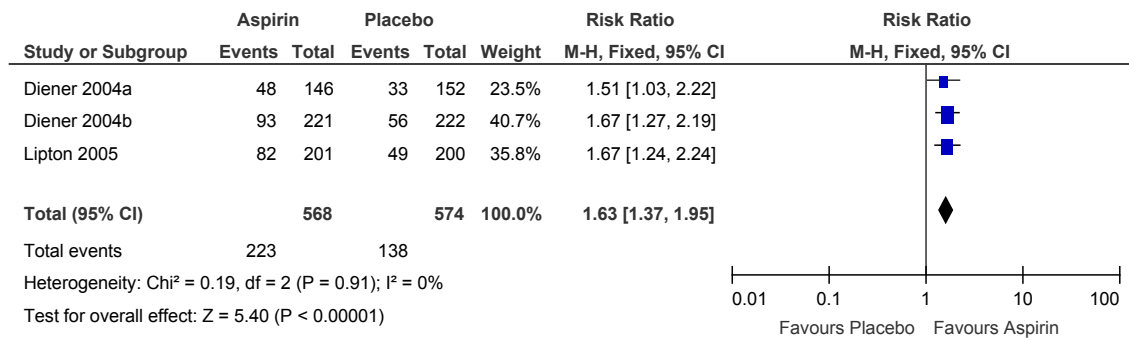


Abbildung 38. Forest Plot: 24-h anhaltende Schmerzreduktion für ASS 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [186])

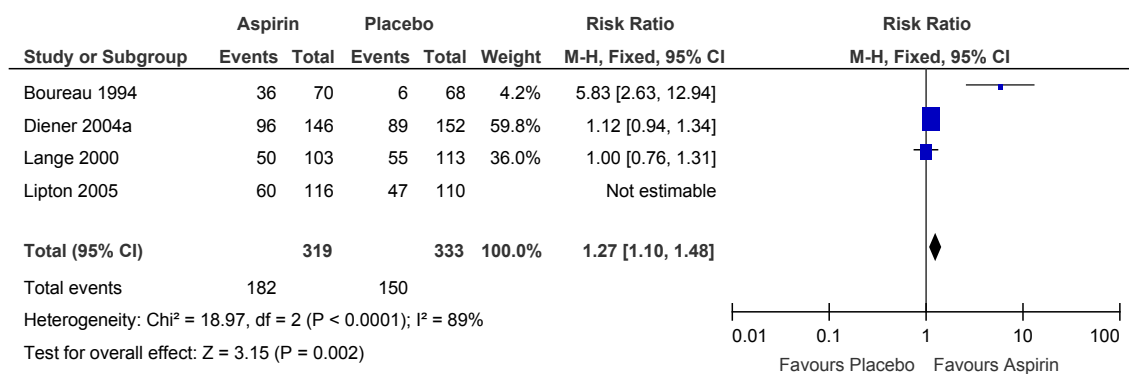


Abbildung 39. Forest Plot: Linderung der Übelkeit nach 2 h für ASS 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [186])

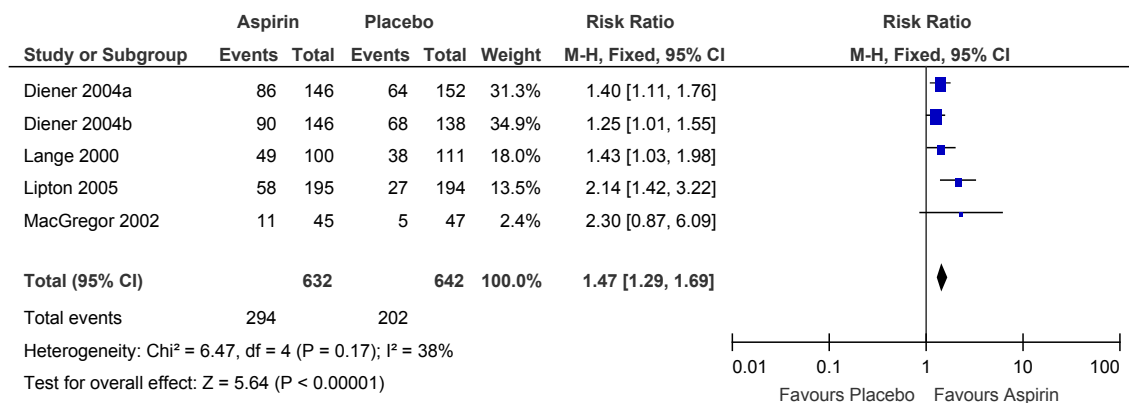


Abbildung 40. Forest Plot: Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h für ASS 900 mg oder 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [186])

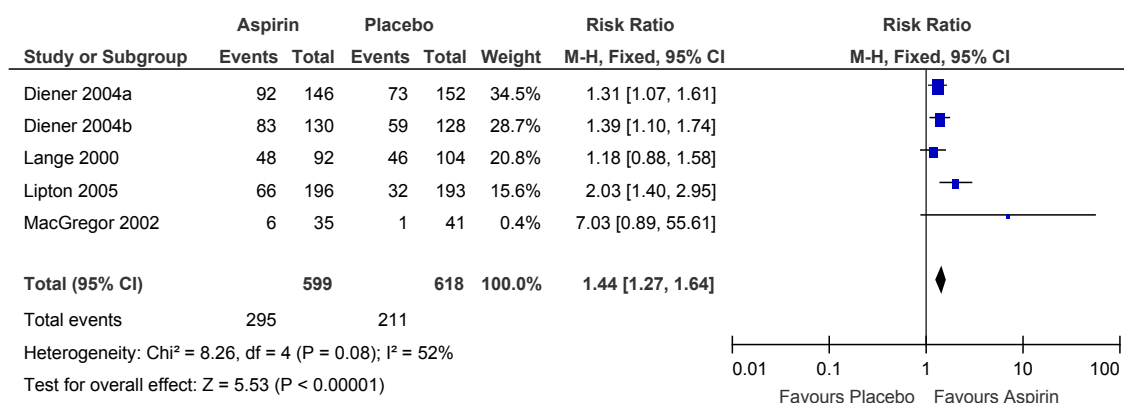


Abbildung 41. Forest Plot: Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h für ASS 900 mg oder 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [186])

Für den Endpunkt Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach zwei Stunden lagen Daten aus nur einer Studie [206] vor, sodass hier keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Unter ASS 900 mg erreichten 22 von 53 Studienteilnehmern den Endpunkt, während es unter Placebo 3 von 61 waren.

Ibuprofen

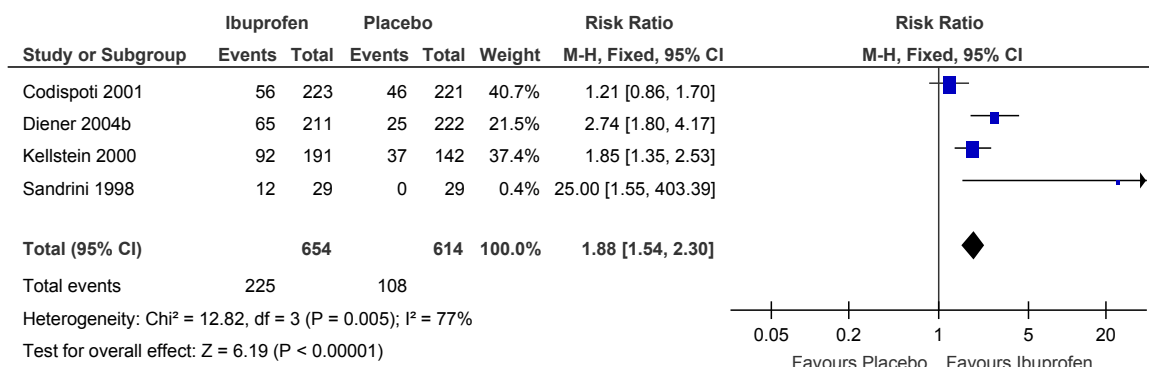


Abbildung 42. Forest Plot: Schmerzreduktion nach 1 h für Ibuprofen 400 mg versus Placebo (modifiziert nach [196])

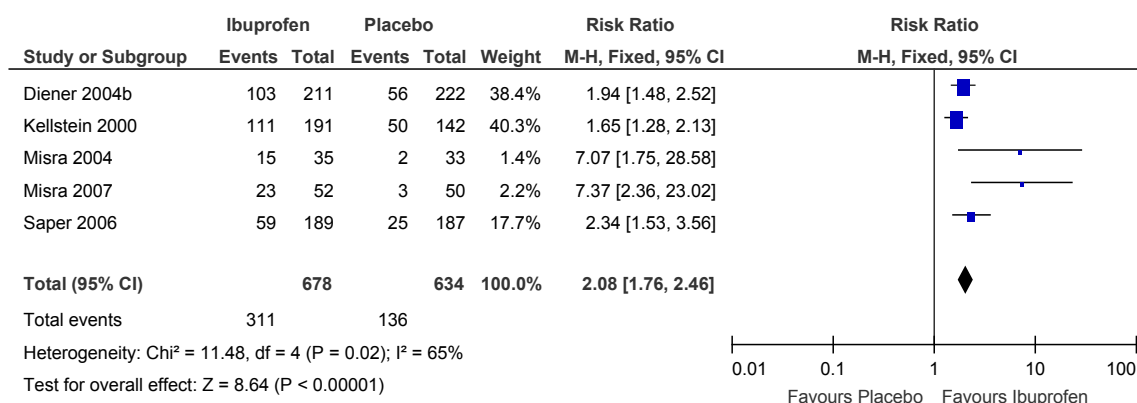


Abbildung 43. Forest Plot: 24-h anhaltende Schmerzreduktion für Ibuprofen 400 mg versus Placebo (modifiziert nach [196])

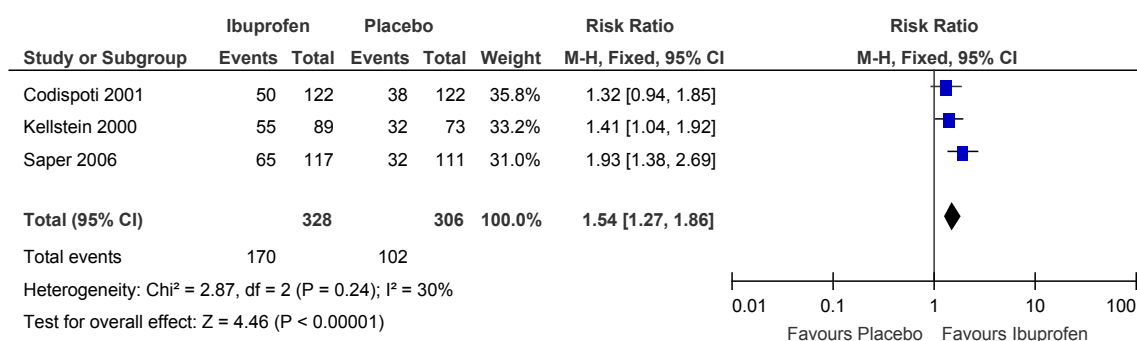


Abbildung 44. Forest Plot: Linderung der Übelkeit nach 2 h für Ibuprofen 400 mg versus Placebo (modifiziert nach [196])

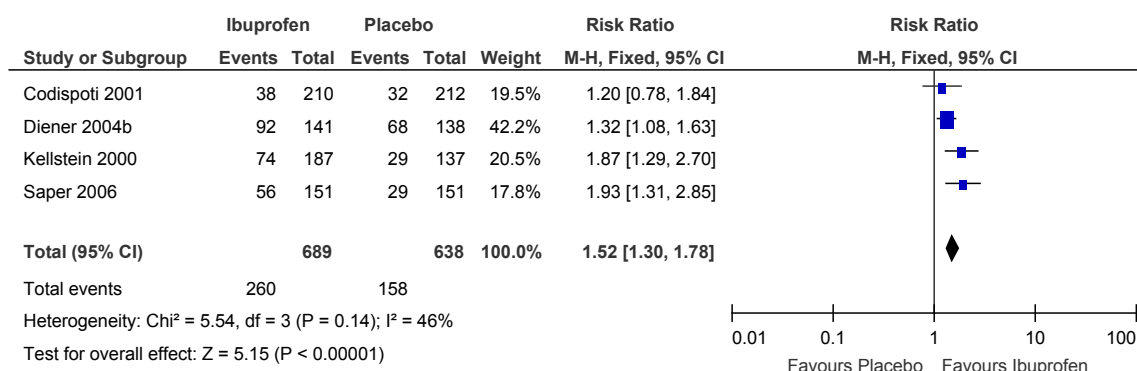


Abbildung 45. Forest Plot: Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h für Ibuprofen 400 mg versus Placebo (modifiziert nach [196])

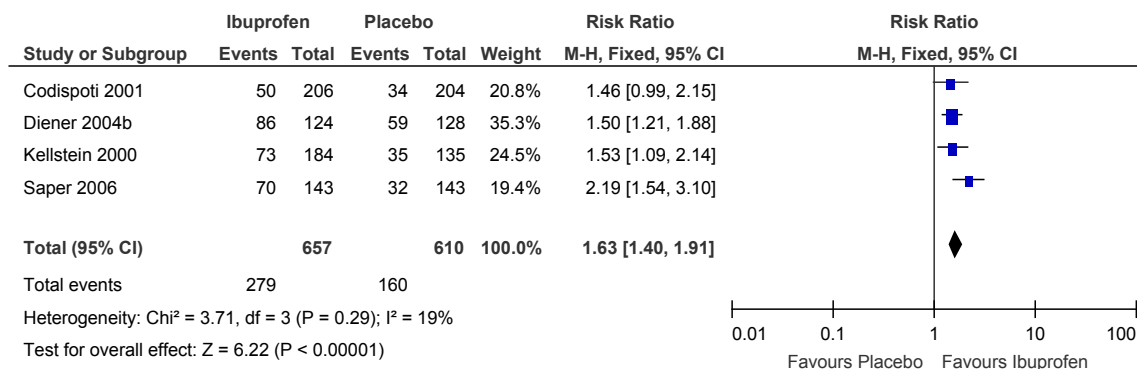


Abbildung 46. Forest Plot: Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h für Ibuprofen 400 mg versus Placebo (modifiziert nach [196])

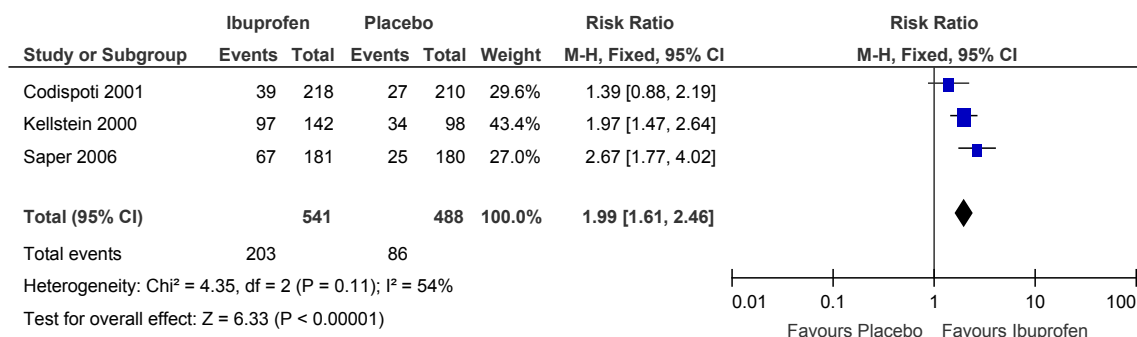


Abbildung 47. Forest Plot: Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h für Ibuprofen 400 mg versus Placebo (modifiziert nach [196])

Paracetamol

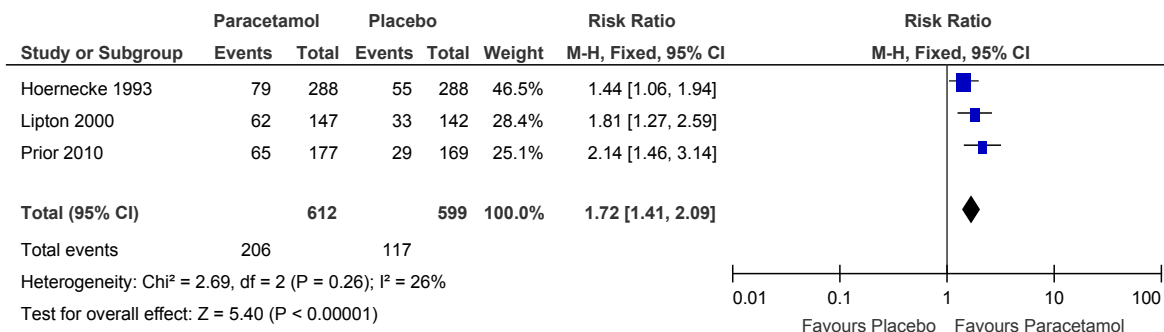


Abbildung 48. Forest Plot: Schmerzreduktion nach 1 h für Paracetamol 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [198])

Für den Endpunkt 24-Stunden anhaltende Schmerzreduktion konnten keine Daten für Paracetamol 1000 mg versus Placebo ausgewertet werden. Es lag nur eine Studie [219] mit sehr geringen Fallzahlen vor, sodass kein *Forest Plot* erstellt werden konnte und eine sinnvolle Analyse nicht möglich war.

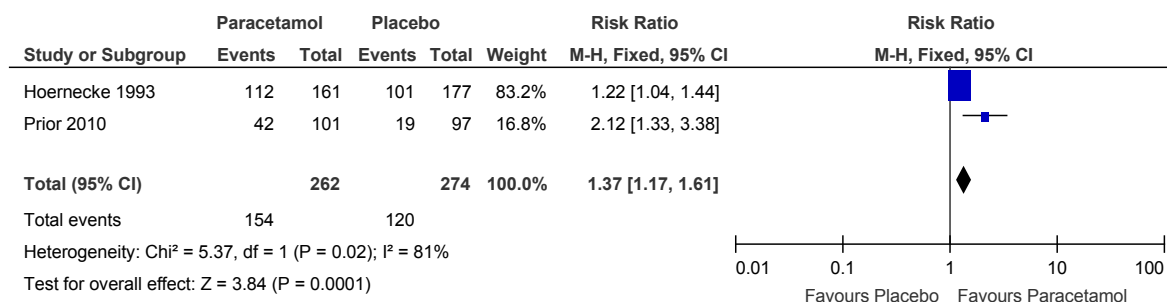


Abbildung 49. Forest Plot: Linderung der Übelkeit nach 2 h für Paracetamol 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [198])

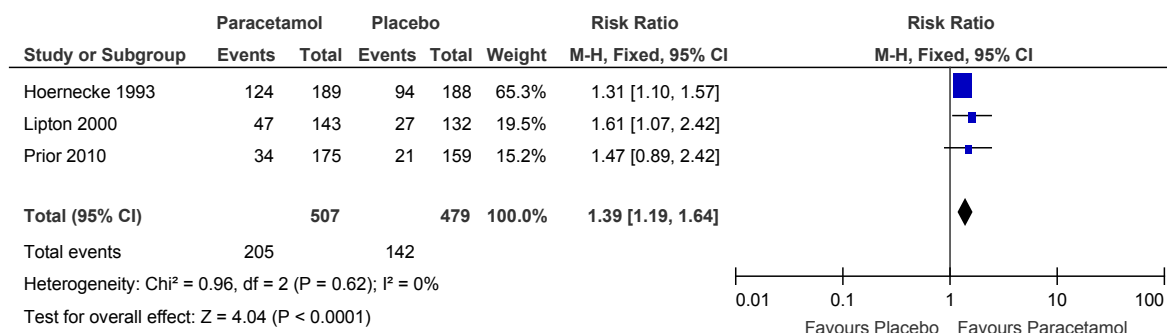


Abbildung 50. Forest Plot: Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h für Paracetamol 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [198])

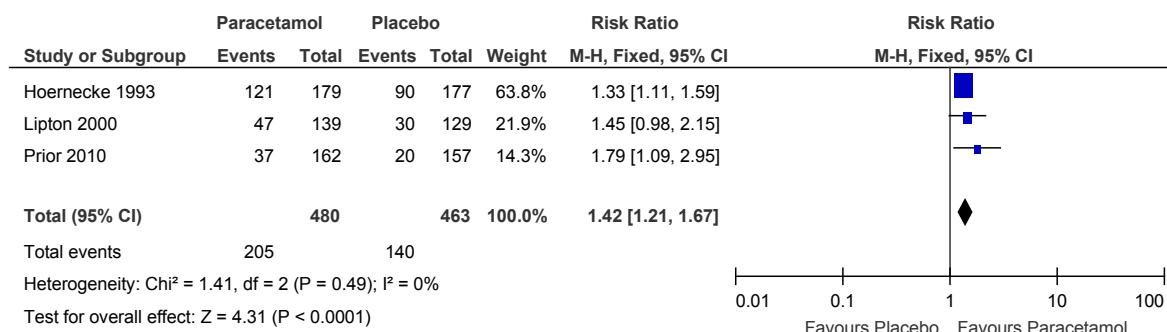


Abbildung 51. Forest Plot: Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h für Paracetamol 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [198])

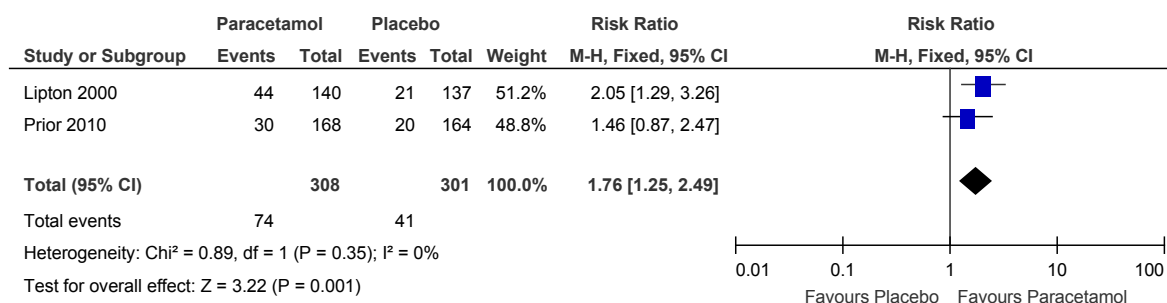


Abbildung 52. Forest Plot: Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h für Paracetamol 1000 mg versus Placebo (modifiziert nach [198])

Phenazon

Für den Endpunkt HR1 waren weder aus RCTs noch aus Beobachtungsstudien Daten verfügbar.

Eine anhaltende Schmerzreduktion (SHR24) wurde in der Studie von Göbel et al. [221] unter Phenazon 1000 mg von 38 der 105 Studienteilnehmer erreicht, in der Placebogruppe waren es 23 von 103 Teilnehmern.

Eine Linderung der Übelkeit nach zwei Stunden trat in der Phenazongruppe bei 27 von 49 Patienten und in der Placebogruppe bei 16 von 54 Patienten ein.

Unter Phenazon erreichten 28 von 83 Studienteilnehmern den Endpunkt Linderung der Lichtempfindlichkeit nach zwei Stunden, in der Placebogruppe waren es 17 von 90 Teilnehmern.

Eine Linderung der Lärmempfindlichkeit nach zwei Stunden trat bei 37 von 87 Teilnehmern unter Phenazon und bei 16 von 88 Teilnehmern unter Placebo ein.

Für den Endpunkt Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach zwei Stunden waren keine Daten aus RCTs oder Beobachtungsstudien verfügbar.

Naratriptan

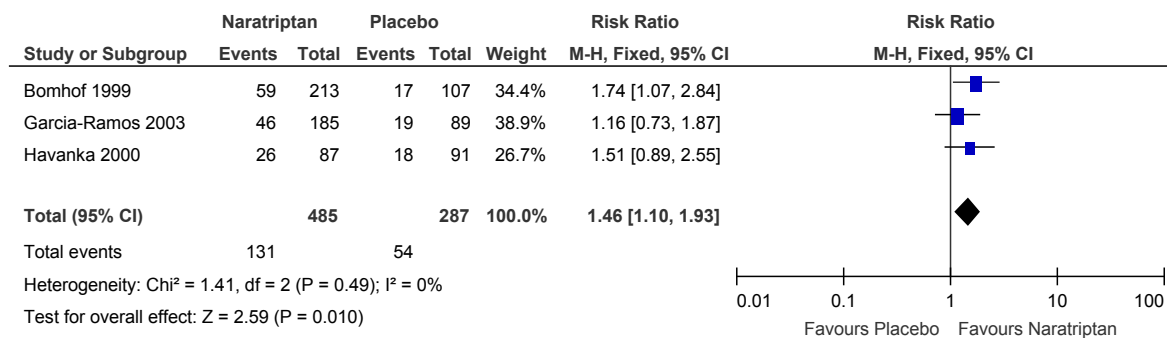


Abbildung 53. Forest Plot: Schmerzreduktion nach 1 h für Naratriptan 2,5 mg versus Placebo

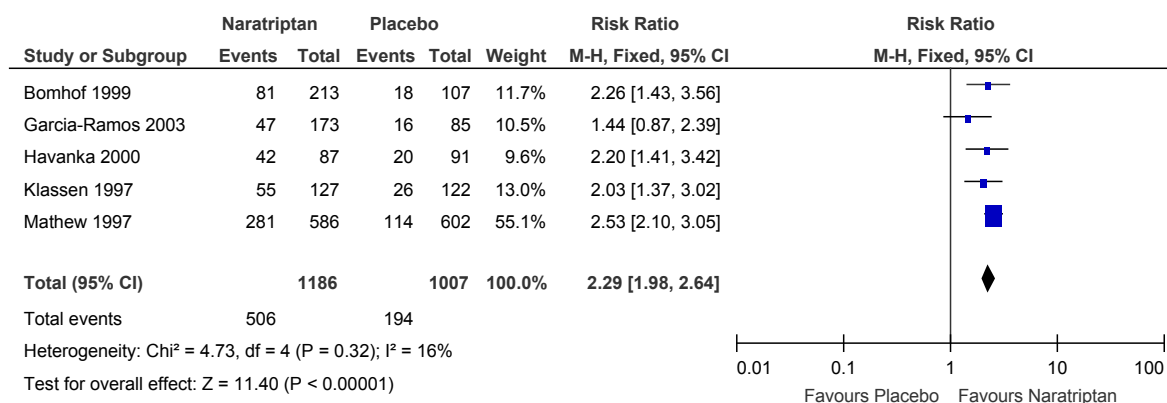


Abbildung 54. Forest Plot: 24-h anhaltende Schmerzreduktion für Naratriptan 2,5 mg versus Placebo

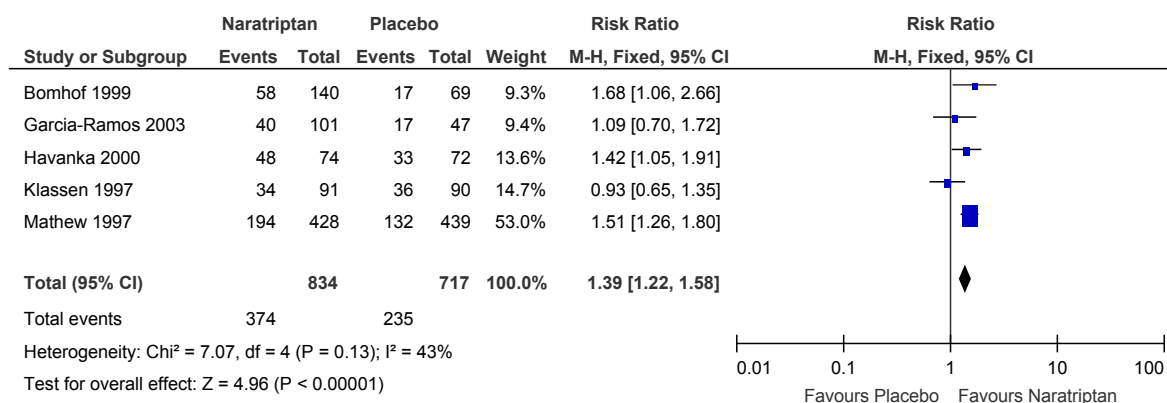


Abbildung 55. Forest Plot: Linderung der Übelkeit nach 2 h für Naratriptan 2,5 mg versus Placebo

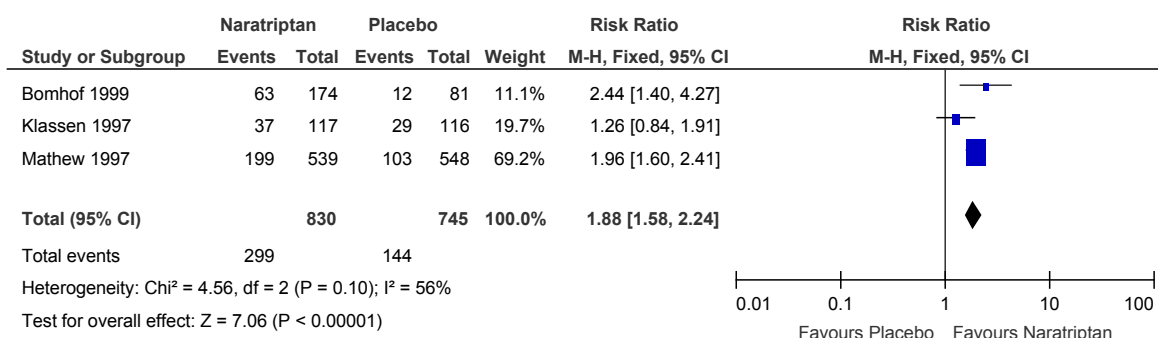


Abbildung 56. Forest Plot: Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h für Naratriptan 2,5 mg versus Placebo

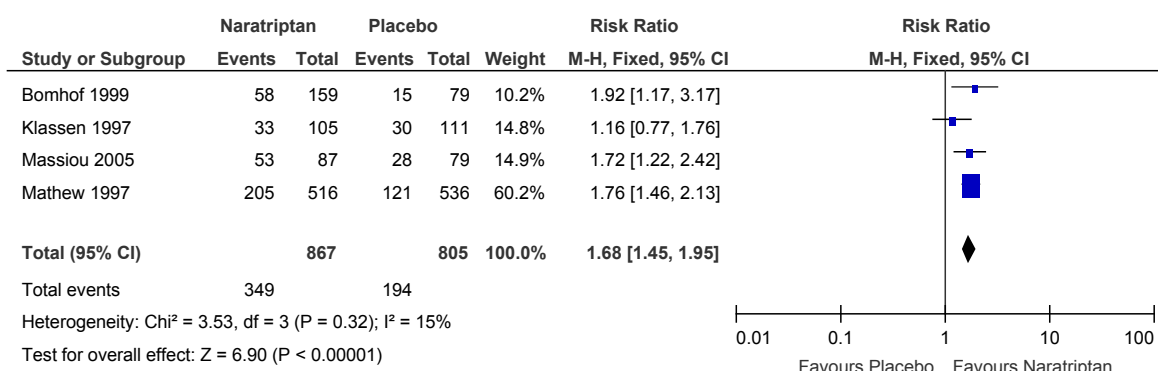


Abbildung 57. Forest Plot: Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h für Naratriptan 2,5 mg versus Placebo

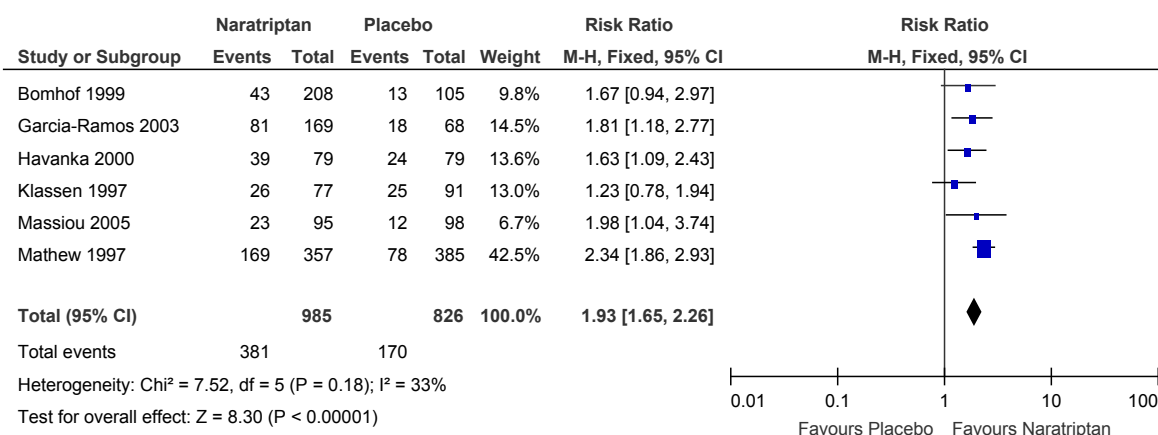


Abbildung 58. Forest Plot: Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h für Naratriptan 2,5 mg versus Placebo

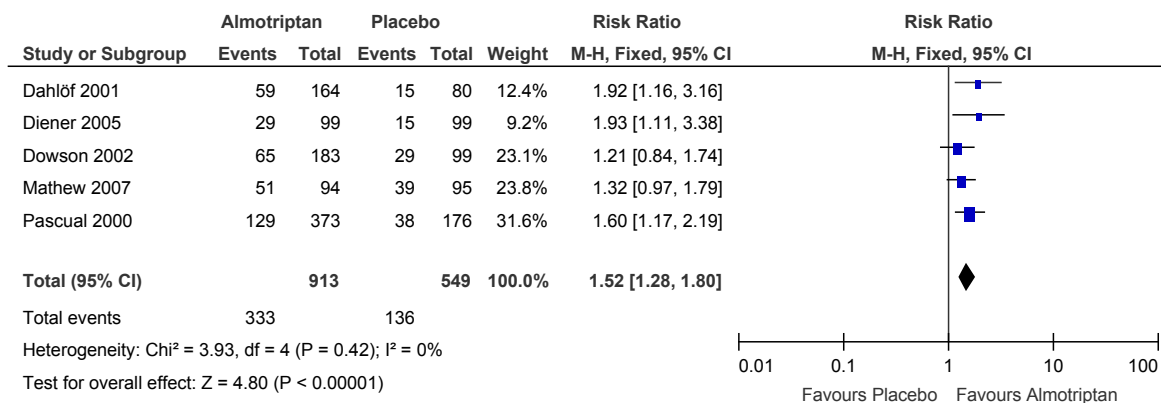
Almotriptan

Abbildung 59. Forest Plot: Schmerzreduktion nach 1 h für Almotriptan 12,5 mg versus Placebo

Für den Endpunkt SHR24 lagen Daten aus nur einer Studie [229] vor, sodass hier keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. In dieser Studie erreichten unter Almotriptan 12,5 mg 170 von 373 Studienteilnehmern den Endpunkt, während es unter Placebo 42 von 176 Teilnehmern waren.

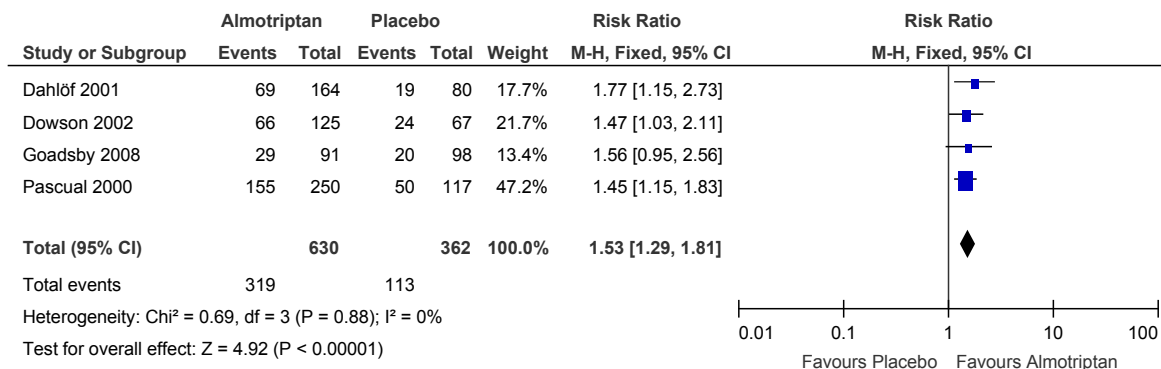


Abbildung 60. Forest Plot: Linderung der Übelkeit nach 2 h für Almotriptan 12,5 mg versus Placebo

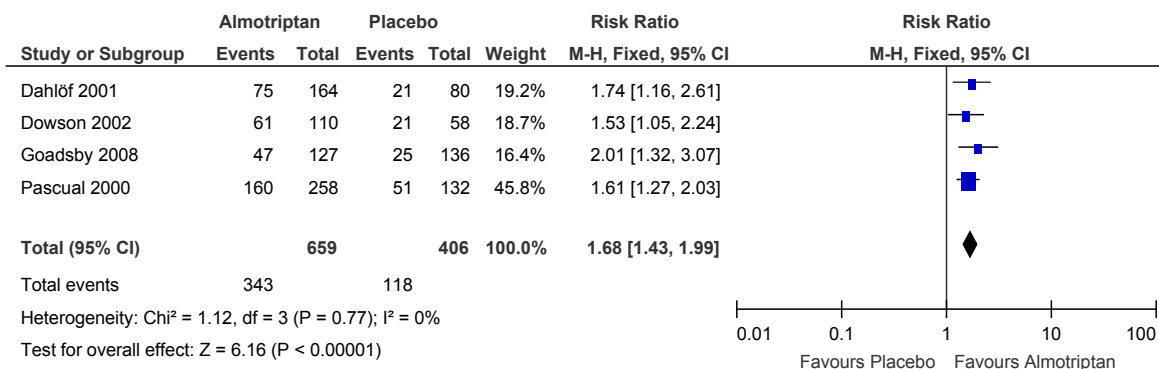


Abbildung 61. Forest Plot: Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h für Almotriptan 12,5 mg versus Placebo

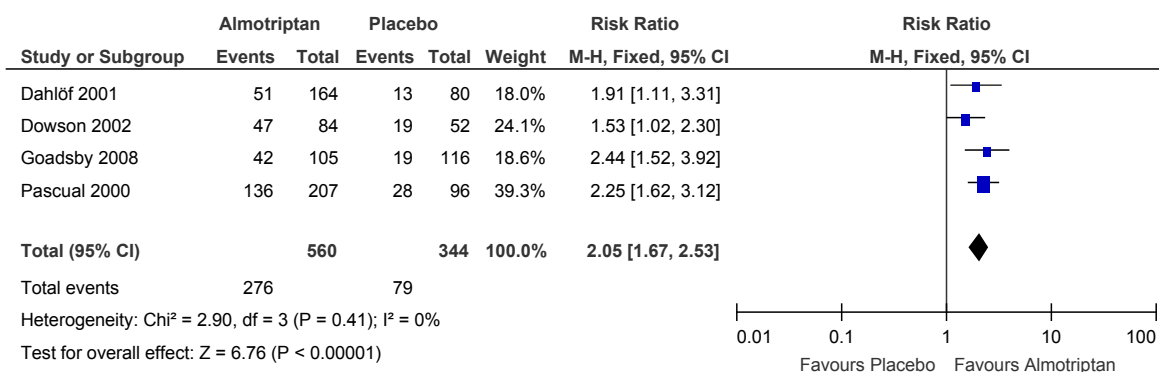


Abbildung 62. Forest Plot: Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h für Almotriptan 12,5 mg versus Placebo

Für den Endpunkt Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach zwei Stunden lagen Daten aus nur einer Studie [238] vor, daher konnte auch hier keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Der Endpunkt trat in der Almotriptangruppe bei 72 von 141 Studienteilnehmern und in der Placebogruppe bei 46 von 135 Teilnehmern ein.

8.3 Evidenzprofile

Acetylsalicylsäure

Tabelle 29. Evidenzprofil: Acetylsalicylsäure 900 mg oder 1000 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	ASS 900 mg oder 1000 mg	Placebo	Relativ (95%-KI)	Absolut (95%-KI)	
Schmerzfreiheit nach 2 h											
6	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	keine	240/1008 (23.8%)	117/1019 (11.5%)	RR 2.08 (1.70 bis 2.55)	124 mehr pro 1.000 (von 80 mehr bis 178 mehr)	⊕⊕⊕⊕ HOCH
Schmerzreduktion nach 1 h											
4	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	keine	209/641 (32.6%)	99/647 (15.3%)	RR 2.13 (1.72 bis 2.63)	173 mehr pro 1.000 (von 110 mehr bis 249 mehr)	⊕⊕⊕⊕ HOCH
24-h anhaltende Schmerzreduktion											
3	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	keine	223/568 (39.3%)	138/574 (24.0%)	RR 1.63 (1.37 bis 1.95)	151 mehr pro 1.000 (von 89 mehr bis 228 mehr)	⊕⊕⊕⊕ HOCH
Linderung der Übelkeit nach 2 h											
3	RCTs	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	keine	182/319 (57.1%)	150/333 (45.0%)	RR 1.27 (1.10 bis 1.48)	122 mehr pro 1.000 (von 45 mehr bis 216 mehr)	⊕⊕⊕⊙ MODERAT
Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h											
5	RCTs	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	keine	294/632 (46.5%)	202/642 (31.5%)	RR 1.47 (1.29 bis 1.69)	148 mehr pro 1.000 (von 91 mehr bis 217 mehr)	⊕⊕⊕⊙ MODERAT

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	ASS 900 mg oder 1000 mg	Placebo	Relativ (95%-KI)	Absolut (95%-KI)	
Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h											
5	RCTs	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	keine	295/599 (49.2%)	211/618 (34.1%)	RR 1.44 (1.27 bis 1.64)	150 mehr pro 1.000 (von 92 mehr bis 219 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT
Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h (Lebensqualität)											
1	RCT	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{a,c}	schwerwiegend ^d	starker Verdacht auf Publikationsbias ^e	22/53 (41.5%)	3/61 (4.9%)	RR 8.44 (2.68 bis 26.62)	366 mehr pro 1.000 (von 83 mehr bis 1.000 mehr)	⊕○○○ SEHR NIEDRIG
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (innerhalb von 24 h)											
5	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^f	keine	116/941 (12.3%)	90/951 (9.5%)	RR 1.30 (1.00 bis 1.68)	28 mehr pro 1.000 (von 0 weniger bis 64 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT

Erklärungen

a. Bei den Studienpopulationen handelt es sich hauptsächlich um Patienten, die in Behandlung bei Neurologen/ Migränespezialisten waren; Ergebnisse nicht ohne weiteres übertragbar auf OTC-Patienten; aber bewusste Ausschlusskriterien (Erbrechen mindestens 20 % der Zeit während einer Migräneattacke; für gewöhnlich so stark eingeschränkt, dass Bettruhe während der Attacke erforderlich ist; Patienten, die bisher nicht auf OTC-Analgetika und/ oder verschreibungspflichtige Migränemedikamente angesprochen haben), um bessere Vergleichbarkeit mit OTC-Patienten zu gewährleisten (nicht herabstufen)

b. Heterogenität nicht erklärbar, daher schwerwiegend (herabstufen)

c. „Verbesserung der funktionellen Einschränkungen“ gibt nur einen Aspekt der Lebensqualität wieder (herabstufen)

d. Breites Konfidenzintervall durch geringe Fallzahlen und Ereignisraten (herabstufen)

e. Nur eine Studie vorhanden, Risiko eines Publikationsbias; mögliche Beeinflussung des Ergebnisses bei nur einer Studie mit geringen Fallzahlen und Ereignisraten (herabstufen)

f. Konfidenzintervall schneidet „Nulleffekt“, kein Effekt oder negativer Effekt möglich (herabstufen)

Ibuprofen

Tabelle 30. Evidenzprofil: Ibuprofen 400 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Ibuprofen 400 mg	Placebo	Relativ (95%-KI)	Absolut (95%-KI)	
Schmerzfreiheit nach 2 h											
6	RCTs	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	keine	401/1532 (26.2%)	128/1042 (12.3%)	RR 1.92 (1.61 bis 2.29)	113 mehr pro 1.000 (von 75 mehr bis 158 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT
Schmerzreduktion nach 1 h											
4	RCTs	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	keine	225/654 (34.4%)	108/614 (17.6%)	RR 1.88 (1.54 bis 2.30)	155 mehr pro 1.000 (von 95 mehr bis 229 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT
24-h anhaltende Schmerzreduktion											
5	RCTs	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	keine	311/678 (45.9%)	136/634 (21.5%)	RR 2.08 (1.76 bis 2.46)	232 mehr pro 1.000 (von 163 mehr bis 313 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT
Linderung der Übelkeit nach 2 h											
3	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	keine	170/328 (51.8%)	102/306 (33.3%)	RR 1.54 (1.27 bis 1.86)	180 mehr pro 1.000 (von 90 mehr bis 287 mehr)	⊕⊕⊕⊕ HOCH
Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h											
4	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	keine	260/689 (37.7%)	158/638 (24.8%)	RR 1.52 (1.30 bis 1.78)	129 mehr pro 1.000 (von 74 mehr bis 193 mehr)	⊕⊕⊕⊕ HOCH
Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h											
4	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	keine	279/657 (42.5%)	160/610 (26.2%)	RR 1.63 (1.40 bis 1.91)	165 mehr pro 1.000 (von 105 mehr bis 239 mehr)	⊕⊕⊕⊕ HOCH

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Ibuprofen 400 mg	Placebo	Relativ (95%-KI)	Absolut (95%-KI)	
Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h (Lebensqualität)											
3	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{b,d}	nicht schwerwiegend	keine	203/541 (37.5%)	86/488 (17.6%)	RR 1.99 (1.61 bis 2.46)	174 mehr pro 1.000 (von 108 mehr bis 257 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (innerhalb von 24 h)											
7	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^e	keine	230/1577 (14.6%)	206/1080 (19.1%)	RR 0.97 (0.82 bis 1.14)	6 weniger pro 1.000 (von 27 mehr bis 34 weniger)	⊕⊕⊕○ MODERAT

Erklärungen

a. Heterogenität nicht erklärbar, daher schwerwiegend (herabstufen)

b. Bei den Studienpopulationen handelt es sich teilweise um Patienten, die in Behandlung bei Neurologen/ Migränespezialisten waren; Ergebnisse nicht ohne weiteres übertragbar auf OTC-Patienten; in diesen Studien wurden jedoch bestimmte Ausschlusskriterien gewählt (häufiges Erbrechen während der Migräneattacken; Patienten mit stark einschränkenden Migräneattacken, die Bettruhe erfordern oder die täglichen Aktivitäten ausschließen), um bessere Vergleichbarkeit mit OTC-Patienten zu gewährleisten; andere Studien haben verschiedene Rekrutierungsmethoden gewählt (nicht herabstufen)

c. Heterogenität ist z. T. durch unterschiedliche Darreichungsformen erklärbar (schnell wirkende Arzneiform zeigt besseren Effekt); Heterogenität ist allerdings sehr stark ausgeprägt sowie zwischen vergleichbaren Arzneiformen vorhanden und hier nicht erklärbar; zudem wurde der Endpunkt in der Studie von Sandrini et al. nicht entsprechend der vorgesehenen Definition gemessen, sodass die Einschränkungen bezüglich Heterogenität und Indirektheit eine Einstufung als schwerwiegend rechtfertigen (herabstufen)

d. „Verbesserung der funktionellen Einschränkungen“ gibt nur einen Aspekt der Lebensqualität wieder (herabstufen)

e. Konfidenzintervall überschreitet „Nulleffekt“, kein Effekt oder negativer Effekt möglich (herabstufen)

Paracetamol

Tabelle 31. Evidenzprofil: Paracetamol 1000 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Paracetamol 1000 mg	Placebo	Relativ (95%-KI)	Absolut (95%-KI)	
Schmerzfreiheit nach 2 h											
4	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{a,b}	nicht schwerwiegend	keine	157/655 (24.0%)	101/638 (15.8%)	RR 1.52 (1.22 bis 1.90)	82 mehr pro 1.000 (von 35 mehr bis 142 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT
Schmerzreduktion nach 1 h											
3	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{a,b}	nicht schwerwiegend	keine	206/612 (33.7%)	117/599 (19.5%)	RR 1.72 (1.41 bis 2.09)	141 mehr pro 1.000 (von 80 mehr bis 213 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT
24-h anhaltende Schmerzreduktion											
1	RCT	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^c	starker Verdacht auf Publikationsbias ^d	18/43 (41.9%)	6/39 (15.4%)	RR 2.72 (1.20 bis 6.15)	265 mehr pro 1.000 (von 31 mehr bis 792 mehr)	⊕⊕○○ NIEDRIG
Linderung der Übelkeit nach 2 h											
2	RCTs	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^e	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	starker Verdacht auf Publikationsbias ^d	154/262 (58.8%)	120/274 (43.8%)	RR 1.37 (1.17 bis 1.61)	162 mehr pro 1.000 (von 74 mehr bis 267 mehr)	⊕⊕○○ NIEDRIG
Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h											
3	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	keine	205/507 (40.4%)	142/479 (29.6%)	RR 1.39 (1.19 bis 1.64)	116 mehr pro 1.000 (von 56 mehr bis 190 mehr)	⊕⊕⊕⊕ HOCH
Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h											
3	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	keine	205/480 (42.7%)	140/463 (30.2%)	RR 1.42 (1.21 bis 1.67)	127 mehr pro 1.000 (von 63 mehr bis 203 mehr)	⊕⊕⊕⊕ HOCH

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Paracetamol 1000 mg	Placebo	Relativ (95%-KI)	Absolut (95%-KI)	
Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h (Lebensqualität)											
2	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{a,f}	nicht schwerwiegend	starker Verdacht auf Publikationsbias ^d	74/308 (24.0%)	41/301 (13.6%)	RR 1.76 (1.25 bis 2.49)	104 mehr pro 1.000 (von 34 mehr bis 203 mehr)	⊕⊕○○ NIEDRIG
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (innerhalb von 24 h)											
4	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	keine	117/767 (15.3%)	144/771 (18.7%)	RR 0.78 (0.64 bis 0.95)	41 weniger pro 1.000 (von 9 weniger bis 67 weniger)	⊕⊕⊕⊕ HOCH

Erklärungen

a. Bei den Studienpopulationen handelt es sich hauptsächlich um Patienten, die in ärztlicher Behandlung waren; Ergebnisse nicht ohne weiteres übertragbar auf OTC-Patienten; es wurden jedoch Maßnahmen ergriffen, um bessere Vergleichbarkeit mit OTC-Patienten zu gewährleisten (bestimmte Ausschlusskriterien z. B. Patienten mit stark einschränkenden Migräneattacken, die Bettruhe erfordern oder mit häufigem Erbrechen einhergehen); verschiedene Methoden der Rekrutierung, um breite und für OTC-Patienten repräsentative Patientenpopulation zu berücksichtigen (nicht herabstufen)

b. Endpunkt wurde in der Studie von Hoerneck et al. nicht entsprechend der vorgesehenen Definition gemessen (herabstufen)

c. Breites Konfidenzintervall durch geringe Fallzahlen und Ereignisraten (herabstufen)

d. Nur eine bzw. zwei Studien vorhanden, Risiko eines Publikationsbias; mögliche Beeinflussung des Ergebnisses aufgrund geringer Fallzahlen und Ereignisraten (herabstufen)

e. Heterogenität nicht erklärbar, daher schwerwiegend (herabstufen)

f. „Verbesserung der funktionellen Einschränkungen“ gibt nur einen Aspekt der Lebensqualität wieder (herabstufen)

Phenazon

Tabelle 32. Evidenzprofil: Phenazon 1000 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz

Qualitätsbeurteilung							No der Patienten		Wirkung		Qualität
No der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Phenazon 1000 mg	Placebo	Relativ (95%-KI)	Absolut (95%-KI)	
Schmerzfreiheit nach 2 h											
1	RCT	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	starker Verdacht auf Publikationsbias ^b	29/105 (27.6%)	14/103 (13.6%)	RR 2.03 (1.14 bis 3.62)	140 mehr pro 1.000 (von 19 mehr bis 356 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT
Schmerzreduktion nach 1 h											
0	-	-	-	-	-	-	keine Daten	keine Daten	keine Daten	keine Daten	-
24-h anhaltende Schmerzreduktion											
1	RCT	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	starker Verdacht auf Publikationsbias ^b	38/105 (36.2%)	23/103 (22.3%)	RR 1.62 (1.04 bis 2.52)	138 mehr pro 1.000 (von 9 mehr bis 339 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT
Linderung der Übelkeit nach 2 h											
1	RCT	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	starker Verdacht auf Publikationsbias ^b	27/49 (55.1%)	16/54 (29.6%)	RR 1.86 (1.15 bis 3.01)	255 mehr pro 1.000 (von 44 mehr bis 596 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT
Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h											
1	RCT	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	starker Verdacht auf Publikationsbias ^b	28/83 (33.7%)	17/90 (18.9%)	RR 1.79 (1.06 bis 3.01)	149 mehr pro 1.000 (von 11 mehr bis 380 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT
Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h											
1	RCT	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	starker Verdacht auf Publikationsbias ^b	37/87 (42.5%)	16/88 (18.2%)	RR 2.34 (1.41 bis 3.88)	244 mehr pro 1.000 (von 75 mehr bis 524 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Phenazon 1000 mg	Placebo	Relativ (95%-KI)	Absolut (95%-KI)	
Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h (Lebensqualität)											
0	-	-	-	-	-	-	keine Daten	keine Daten	keine Daten	keine Daten	-
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (innerhalb von 24 h)											
1	RCT	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	sehr schwerwiegend ^c	starker Verdacht auf Publikationsbias ^b	12/120 (10.0%)	6/120 (5.0%)	RR 2.00 (0.78 bis 5.15)	50 mehr pro 1.000 (von 11 weniger bis 208 mehr)	⊕○○○ SEHR NIEDRIG

Erklärungen

a. Bei der Studienpopulation handelt es sich um Patienten, die in Behandlung bei Schmerzspezialisten waren; Ergebnisse nicht ohne weiteres übertragbar auf OTC-Patienten; Patienten mit sehr häufigen Migräneattacken wurden ausgeschlossen, darüber hinaus wurden jedoch keine Ausschlusskriterien gewählt bzw. Maßnahmen ergriffen, um Population mit OTC-Patienten vergleichbarer zu machen; leichte Bedenken vorhanden (Effekt eher unterschätzt), allerdings wurde Qualität bereits für Publikationsbias herabgestuft (nicht herabstufen)

b. Nur eine Studie vorhanden, Risiko eines Publikationsbias; mögliche Beeinflussung des Ergebnisses bei nur einer Studie mit geringen Fallzahlen (herabstufen)

c. Konfidenzintervall überschreitet „Nulleffekt“, kein Effekt oder negativer Effekt möglich (herabstufen); breites Konfidenzintervall durch geringe Fallzahlen und Ereignisraten (herabstufen)

Naratriptan

Tabelle 33. Evidenzprofil: Naratriptan 2,5 mg verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Naratriptan 2,5 mg	Placebo	Relativ (95%-KI)	Absolut (95%-KI)	
Schmerzfreiheit nach 2 h											
4	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	starker Verdacht auf Publikationsbias ^b	133/618 (21.5%)	57/417 (13.7%)	RR 1.60 (1.22 bis 2.11)	82 mehr pro 1.000 (von 30 mehr bis 152 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT
Schmerzreduktion nach 1 h											
3	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	starker Verdacht auf Publikationsbias ^b	131/485 (27.0%)	54/287 (18.8%)	RR 1.46 (1.10 bis 1.93)	87 mehr pro 1.000 (von 19 mehr bis 175 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT
24-h anhaltende Schmerzreduktion											
5	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine ^c	506/1186 (42.7%)	194/1007 (19.3%)	RR 2.29 (1.98 bis 2.64)	249 mehr pro 1.000 (von 189 mehr bis 316 mehr)	⊕⊕⊕⊕ HOCH
Linderung der Übelkeit nach 2 h											
5	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine ^c	374/834 (44.8%)	235/717 (32.8%)	RR 1.39 (1.22 bis 1.58)	128 mehr pro 1.000 (von 72 mehr bis 190 mehr)	⊕⊕⊕⊕ HOCH
Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h											
3	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine ^c	299/830 (36.0%)	144/745 (19.3%)	RR 1.88 (1.58 bis 2.24)	170 mehr pro 1.000 (von 112 mehr bis 240 mehr)	⊕⊕⊕⊕ HOCH

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Naratriptan 2,5 mg	Placebo	Relativ (95%-KI)	Absolut (95%-KI)	
Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h											
4	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine ^c	349/867 (40.3%)	194/805 (24.1%)	RR 1.68 (1.45 bis 1.95)	164 mehr pro 1.000 (von 108 mehr bis 229 mehr)	⊕⊕⊕⊕ HOCH
Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h (Lebensqualität)											
6	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^d	nicht schwerwiegend	keine ^c	381/985 (38.7%)	170/826 (20.6%)	RR 1.93 (1.65 bis 2.26)	191 mehr pro 1.000 (von 134 mehr bis 259 mehr)	⊕⊕⊕○ MODE-RAT
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (innerhalb von 24 h)											
7	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^e	keine ^c	328/1264 (25.9%)	273/1077 (25.3%)	RR 1.00 (0.87 bis 1.15)	0 weniger pro 1.000 (von 33 weniger bis 38 mehr)	⊕⊕⊕○ MODE-RAT

Erklärungen

a. Bei den Studienpopulationen handelt es sich bei zwei der vier Studien um spezielle Patientengruppen (Massiou et al., Stark et al.), wenige Angaben zur Art der Rekrutierung und den jeweiligen Zentren in allen Studien (Neurologen/ Migränespezialisten?); Ergebnisse nicht ohne weiteres übertragbar auf OTC-Patienten; z. T. jedoch bestimmte Ausschlusskriterien, die bessere Vergleichbarkeit mit OTC-Patienten gewährleisten; bei der Endpunktmessung wurde in der Studie von Massiou et al. auch eine milde Ausgangsschmerzintensität berücksichtigt; leichte Bedenken bezüglich Indirektheit vorhanden, allerdings wurde Qualität bereits für Publikationsbias herabgestuft (nicht herabstufen)

b. Hinweise auf unveröffentlichte Studien vorhanden, Risiko eines Publikationsbias; Beeinflussung des Ergebnisses möglich aufgrund geringerer Gesamtzahl an untersuchten Patienten (herabstufen)

c. Hinweise auf unveröffentlichte Studien vorhanden, Risiko eines Publikationsbias; Beeinflussung des Ergebnisses weniger wahrscheinlich aufgrund höherer Gesamtzahl an untersuchten Patienten (nicht herabstufen)

d. „Verbesserung der funktionellen Einschränkungen“ gibt nur einen Aspekt der Lebensqualität wieder (herabstufen)

e. Konfidenzintervall überschreitet „Nulleffekt“, kein Effekt oder negativer Effekt möglich (herabstufen)

Almotriptan

Tabelle 34. Evidenzprofil: Almotriptan 12,5 mg verglichen mit Placebo
bei Erwachsenen mit akutem Migränekopfschmerz

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Almotriptan 12,5 mg	Placebo	Relativ (95%-KI)	Absolut (95%-KI)	
Schmerzfreiheit nach 2 h											
7	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	keine	497/1301 (38.2%)	176/936 (18.8%)	RR 2.12 (1.81 bis 2.47)	211 mehr pro 1.000 (von 152 mehr bis 276 mehr)	⊕⊕⊕⊕ HOCH
Schmerzreduktion nach 1 h											
5	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	333/913 (36.5%)	136/549 (24.8%)	RR 1.52 (1.28 bis 1.80)	129 mehr pro 1.000 (von 69 mehr bis 198 mehr)	⊕⊕⊕⊕ HOCH
24-h anhaltende Schmerzreduktion											
1	RCT	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	starker Verdacht auf Publikationsbias ^b	170/373 (45.6%)	42/176 (23.9%)	RR 1.91 (1.43 bis 2.54)	217 mehr pro 1.000 (von 103 mehr bis 368 mehr)	⊕⊕⊕○ MODE-RAT
Linderung der Übelkeit nach 2 h											
4	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	319/630 (50.6%)	113/362 (31.2%)	RR 1.53 (1.29 bis 1.81)	165 mehr pro 1.000 (von 91 mehr bis 253 mehr)	⊕⊕⊕⊕ HOCH
Linderung der Lichtempfindlichkeit nach 2 h											
4	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	343/659 (52.0%)	118/406 (29.1%)	RR 1.68 (1.43 bis 1.99)	198 mehr pro 1.000 (von 125 mehr bis 288 mehr)	⊕⊕⊕⊕ HOCH

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Almotriptan 12,5 mg	Placebo	Relativ (95%-KI)	Absolut (95%-KI)	
Linderung der Lärmempfindlichkeit nach 2 h											
4	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	276/560 (49.3%)	79/344 (23.0%)	RR 2.05 (1.67 bis 2.53)	241 mehr pro 1.000 (von 154 mehr bis 351 mehr)	⊕⊕⊕⊕ HOCH
Verbesserung der funktionellen Einschränkungen nach 2 h (Lebensqualität)											
1	RCT	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	nicht schwerwiegend	starker Verdacht auf Publikationsbias ^b	72/141 (51.1%)	46/135 (34.1%)	RR 1.50 (1.13 bis 1.99)	170 mehr pro 1.000 (von 44 mehr bis 337 mehr)	⊕⊕○○ NIEDRIG
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (innerhalb von 24 h)											
7	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^d	keine	153/1325 (11.5%)	79/965 (8.2%)	RR 1.20 (0.93 bis 1.56)	16 mehr pro 1.000 (von 6 weniger bis 46 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT

Erklärungen

a. Bei den Studienpopulationen handelt es sich hauptsächlich um Patienten, die in ärztlicher Behandlung waren, bei zwei der sieben Studien wurden spezielle Patientengruppen untersucht (Diener et al., Allais et al.); Ergebnisse nicht ohne weiteres übertragbar auf OTC-Patienten; z. T. jedoch bestimmte Maßnahmen und Ausschlusskriterien, die eine bessere Vergleichbarkeit mit OTC-Patienten gewährleisten; bei der Endpunktmessung wurde in den Studien von Mathew et al., Goadsby et al. und Allais et al. auch eine milde Ausgangsschmerzintensität berücksichtigt; leichte Bedenken bezüglich Indirektheit vorhanden, allerdings nicht schwerwiegend genug, um dafür herabzustufen (nicht herabstufen)

b. Nur eine Studie vorhanden, Risiko eines Publikationsbias; mögliche Beeinflussung des Ergebnisses bei nur einer Studie mit geringen Fallzahlen (herabstufen)

c. „Verbesserung der funktionellen Einschränkungen“ gibt nur einen Aspekt der Lebensqualität wieder (herabstufen)

d. Konfidenzintervall überschreitet „Nulleffekt“, kein Effekt oder negativer Effekt möglich (herabstufen)

Danksagung

Die Seiten 194–195 (Danksagung) enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

Lebenslauf

Die Seiten 196–197 (Lebenslauf) enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

